

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

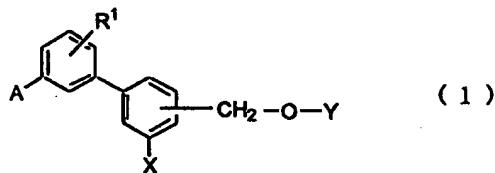
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



| | | | |
|--|-------------------------------------|--|---------------------------|
| (51) 国際特許分類6 C07C 257/18, C07D 209/08, 209/14, 209/44, 213/55, 213/73, A61K 31/40, 31/44 | | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/26919 |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/05210 | (22) 国際出願日 1998年11月19日(19.11.98) | (43) 国際公開日 1999年6月3日(03.06.99) | |
| (30) 優先権データ 特願平9/319696 1997年11月20日(20.11.97) | JP | (74) 代理人 弁理士 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産部内 Tokyo, (JP) | |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP) | | (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 鷹野泰伸(TAKANO, Yasunobu)[JP/JP] 中田知久(NAKADA, Tomohisa)[JP/JP] 原 崇行(HARA, Takayuki)[JP/JP] 杉浦 聰(SUGIURA, Satoshi)[JP/JP] 堤 貴春(TSUTSUMI, Takaharu)[JP/JP] 宝田玲子(TAKARADA, Reiko)[JP/JP] 高沢美治(TAKAZAWA, Yoshiharu)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP) | | 添付公開書類 国際調査報告書 | |

(54) Title: BIPHENYLMIDINE DERIVATIVES

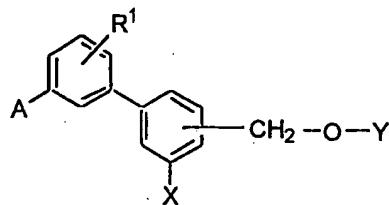
(54) 発明の名称 ピフェニルアミジン誘導体



(57) Abstract

Biphenylmidine derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof, both being novel compounds functioning as clinically applicable Fxa inhibitors.

本発明は、下記式（1）



(1)

で表わされるビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩であって、該ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩は臨床応用可能なFXa抑制剤となり得る新規化合物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | ES スペイン | LI リヒテンシュタイン | SG シンガポール |
| AL アルバニア | FI フィンランド | LK スリ・ランカ | SI スロヴェニア |
| AM アルメニア | FR フランス | LR リベリア | SK スロヴァキア |
| AT オーストリア | GA ガボン | LS レソト | SL シエラ・レオネ |
| AU オーストラリア | GB 英国 | LT リトアニア | SN セネガル |
| AZ アゼルバイジャン | GD グレナダ | LU ルクセンブルグ | SZ スワジラント |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア | LV ラトヴィア | TD チャード |
| BB バルバドス | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴー |
| BE ベルギー | GM ガンビア | MD モルドバ | TJ タジキスタン |
| BF ブルキナ・ファソ | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BG ブルガリア | GW ギニア・ビサオ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BJ ベナン | GR ギリシャ | ML マリ | TT トリニダッド・トバゴ |
| BR ブラジル | HR クロアチア | MN モンゴル | UA ウクライナ |
| BY ベラルーシ | HU ハンガリー | MR モーリタニア | UG ウガンダ |
| CA カナダ | ID インドネシア | MW マラウイ | US 米国 |
| CF 中央アフリカ | IE アイルランド | MX メキシコ | UZ ウズベキスタン |
| CG コンゴ | IL イスラエル | NE ニジェール | VN ヴィエトナム |
| CH スイス | IN インド | NL オランダ | YU ユーゴースラビア |
| CI コートジボアール | IS アイスランド | NO ノールウェー | ZA 南アフリカ共和国 |
| CM カメルーン | IT イタリア | NZ ニュー・ジーランド | ZW ジンバブエ |
| CN 中国 | JP 日本 | PL ポーランド | |
| CU キューバ | KE ケニア | PT ポルトガル | |
| CY キプロス | KG キルギスタン | RO ルーマニア | |
| CZ チェコ | KP 北朝鮮 | RU ロシア | |
| DE ドイツ | KR 韓国 | SD スーダン | |
| DK デンマーク | KZ カザフスタン | SE スウェーデン | |
| EE エストニア | LC セントルシア | | |

明細書

ピフェニルアミジン誘導体

5 技術分野

本発明は一般式（1）で示される新規な選択的な活性化血液凝固第X因子（以下「FXa」と略す）抑制剤に関するものである。

背景技術

抗凝固療法は、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性疾患に対して、内科的治療・予防法として重要な役割を担っている。

特に慢性の血栓症の予防に於いては、長期投与可能な安全かつ適切な経口抗凝固剤が必要である。しかし、現状では、抗凝固能のコントロールが難しいワルファリンカリウムが存在するだけであり、15 より使いやすい抗凝固剤が求められている。

抗トロンビン剤は、従来から抗凝固剤として開発が進められているが、例えば、ヒルジンに見られるような副作用として出血傾向をきたす危険性があることが知られていた。血液凝固カスケードでトロンビンの上流に位置するFXaの抑制は、機構的にトロンビンの20 抑制より効率的であり、かつFXa抑制剤に於いては、このような副作用が弱く、臨床的に望ましいことが明らかになってきた。

FXa阻害活性を示すピフェニルアミジン化合物が、第17回メディシナルケミストリーシンポジウム、第6回医薬化学部会年会要旨集、184-185、1997に記載されている。しかし、本発明化合物は、S1ポケットと相互作用するであろうピフェニルアミジン構造とアリール結合サイトと相互作用するであろう環状構造との結合にヘテロ原子を活用している点で構造上、明瞭に異なる新規

な化合物である。

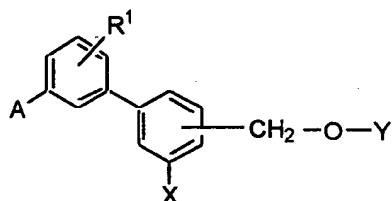
また、環状イミノ誘導体（特開平4-264068号公報）は、ビフェニルアミジン誘導体を開示しているが、本発明は、ベンジル位でヘテロ原子による結合をしている点で明らかに異なる。

5 そこで、本発明の目的は、臨床応用可能な FXa 抑制剤となり得る新規化合物を提供することである。

発明の開示

そこで本発明者らは、上記目的を達成するため銳意検討を重ねた結果、下記 1 から 10 を見出し本発明を完成するに至った。

10 1. 一般式 (1)

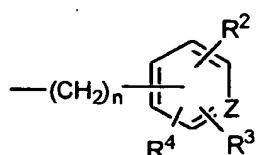


(1)

[式 (1) 中、 A はアミジノ基を表わし、

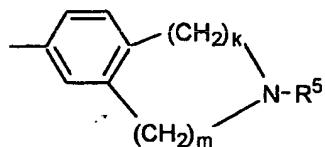
15 R¹ は、水素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、C 1 - 8 アルキル基、または、C 1 - 8 アルコキシ基を表わし、
X は、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C 1 - 8 アルコキシカルボニル基、または、水素原子（ただし、X が水素原子の場合は、Y が下記式 (1 - 4) で表わされる場合に限られる。）を表わし、

20 Y は、下記式 (1 - 1) ；



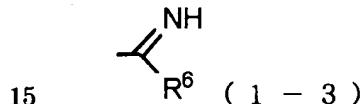
(1 - 1)

[式(1-1)中、nは0または1を表し、ZはC-H、または、窒素原子を表わし、R²は、水素原子、アミノ基、アミノC1-4アルキル基、C1-4アルキルアミノ基、または、ジ-C1-4アルキルアミノ基を表わし、R³は、水素原子、又は、C1-4アルキル基を表わし、R⁴は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、または、ヒドロキシC1-4アルキル基を表わす。]、あるいは、下記式(1-2)；



10 (1-2)

[式(1-2)中、k、mは、0-2の整数(ただし、k+m≥2)を表わし、R⁵は水素原子、アミジノ基、又は下記式(1-3)；



15 (1-3)

[式(1-3)中、R⁶は、C1-4アルキル基、アラルキル基、または、フェニル基を表わす。]、あるいは、下記式(1-4)；



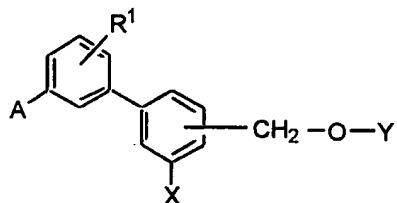
20 (1-4)

[式(1-4)中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、R⁷は、水素原子、または、トリフルオロアセチル基を表わす。]

25 で表されるビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容され

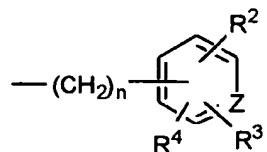
る塩。

2. 一般式 (2)



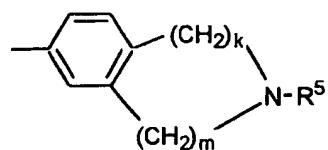
5 (2)

[式 (2) 中、 A はアミジノ基を表わし、 R^1 は、 水素原子、 水酸基、 または、 C 1 - 4 アルキル基を表わし、 X は、 カルボキシル基、 アラルコキシカルボニル基、 アリールオキシカルボニル基、 C 1 - 8 アルコキシカルボニル基、 または、 水素原子 (ただし、 X が水素原子の場合は、 Y が下記式 (2 - 4) で表わされる場合に限られる) を表わし、 Y は、 下記式 (2 - 1) ;



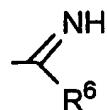
15 (2 - 1)

[式 (2 - 1) 中、 n は 0 または 1 を表し、 Z は、 C - H、 または、 塩素原子を表わし、 R^2 は、 水素原子、 アミノ基、 アミノ C 1 - 4 アルキル基、 メチルアミノ基、 または、 ジメチルアミノ基を表わし、 R^3 は、 水素原子、 または、 C 1 - 4 アルキル基を表わし、 R^4 は、 水素原子、 塩素原子、 水酸基、 ヒドロキシメチル基、 または、 ヒドロキシエチル基を表わす。]、 あるいは、 下記式 (2 - 2) ;



(2-2)

[式(2-2)中、k、mは、0-2の整数(ただし、k+m=2)を表わし、R⁵は水素原子、または、下記式(2-3)；



(2-3)

[式(2-3)中、R⁶は、C1-4アルキル基を表わす。]、あるいは、下記式(2-4)；

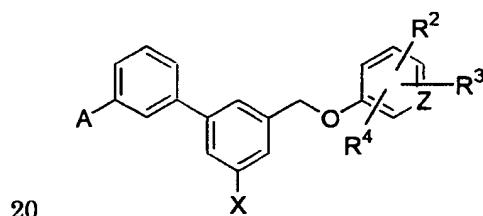


(2-4)

[式(2-4)中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、R⁷は、水素原子、または15は、トリフルオロアセチル基を表わす。]】

で表される前記ピフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

3. 一般式(3)



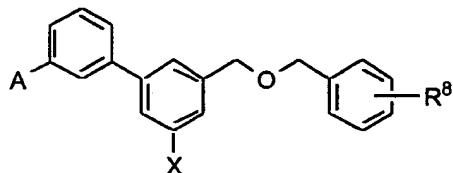
(3)

[式(3)中、

Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、Zは、C-H、または、窒素原子を表わし、R²は、水素原子、アミノ基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルアミノ基、または、ジメチルアミノ基を表わし、R³は、水素原子、または、C1-4アルキル基を表わし、R⁴は、水素原子、塩素原子、水酸基、ヒドロキシメチル基、または、ヒドロキシエチル基を表わす。】

で表される前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

4. 一般式 (4)

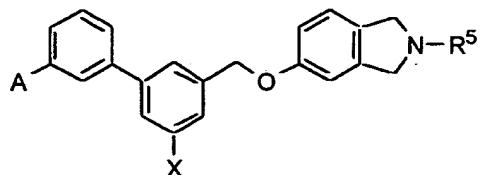


(4)

〔式(4)中、Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、R⁸は、水素原子、アミノ基、アミノメチル基、アミノエチル基、C1-4アルキル基を表わす。〕

で表される前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

5. 一般式 (5)

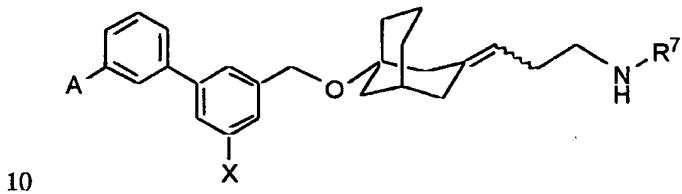


(5)

[式 (5) 中、Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、R⁵は、水素原子、またはアセトイミドイル基を表わす。]

で表される前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

6. 一般式 (6)



(6)

[式 (6) 中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C1-8アルコキシカルボニル基、または、水素原子を表わし、R⁷は、水素原子、または、トリフルオロアセチル基を表わす。]

で表される前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

20 7. 生体内で、前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を生成するそのプロドラッグ体。

8. 少なくとも前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血液凝固抑制剤。

25 9. 少なくとも前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞

栓の予防剤。

10. 少なくとも前記ビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞栓の治療剤。

5 発明を実施するための最良の形態

以下本発明について詳細に説明する。

本発明の一般式（1）の化合物の置換基に対する上記の定義において、

「C 1 - 4 アルキル基」としては、炭素数 1 乃至 4 個を有する直鎖 10 または分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基を意味し、中でも、炭素数 1 乃至 3 個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

「C 1 - 8 アルキル基」としては、炭素数 1 乃至 8 個を有する直鎖状、分枝状、または、環状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を表わし、中でも、炭素数 1 乃至 4 個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

「C 1 - 8 アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ヘ

プチルオキシ基、イソヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、イソオクチルオキシ基等を意味し、中でも、炭素数1乃至4個のものが好ましく、メトキシ基、エトキシ基が最も好ましい。

Xとしてベンゼン環に結合する「アラルコキシカルボニル基」とは、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、3-オキソヒドロイソベンゾフラニルオキシカルボニル基等を意味し、好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基、3-オキソヒドロイソベンゾフラニルオキシカルボニル基である。

「アリールオキシカルボニル基」とは、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基、4-メチルフェノキシカルボニル基、3-クロロフェノキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基、または、インダン-5-イルオキシカルボニル基等を意味し、好ましくはフェノキシカルボニル基、インダン-5-イルオキシカルボニル基である。

「C1-8アルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、または、アセトキシ基、ビバロイルオキシ基、または、5-メチル-3-オキソ-2,4-ジオキソレニル基で置換されたメトキシカルボニル基等を意味し、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、アセトキシメチルオキシカルボニル基、ビバロイルオキシメチルオキシカルボニル基、(5-メチル-3-オキソ-2,

4-ジオキソニル)メチルオキシカルボニル基、エトキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基である。

「アミノC1-4アルキル基」とは、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノメチルエチル基、1-アミノブチル基、4-アミノブチル基等を表わし、好ましくは、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基であり、さらに好ましくは、アミノメチル基、2-アミノエチル基である。

10 「C1-4アルキルアミノ基」とは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等を意味し、好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基であり、さらに好ましくは、メチルアミノ基である。

「ジ-C1-4アルキルアミノ基」とは、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等を意味し、好ましくは、ジメチルアミノ基である。

20 「ヒドロキシC1-4アルキル基」とは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシメチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基等を表わし、好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基であり、さらに好ましくは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基である。

本発明化合物(1)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、

置換基の種類によっては、塩基との塩を形成する場合もある。このような塩は、医薬的に許容できる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキ
5 シエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩；並びに酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シユウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カル
10 ボン酸塩類が酸付加塩として含まれ、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基との塩や、メチルアミン塩、エチルアミン塩、リジン塩、オルニチン塩等の有機塩基との塩が、塩基との塩として挙げられる。

本発明の好ましい化合物を表1に示す。

さらに好ましい化合物は、表1に示した化合物のうち、以下の化
15 合物番号のものである。

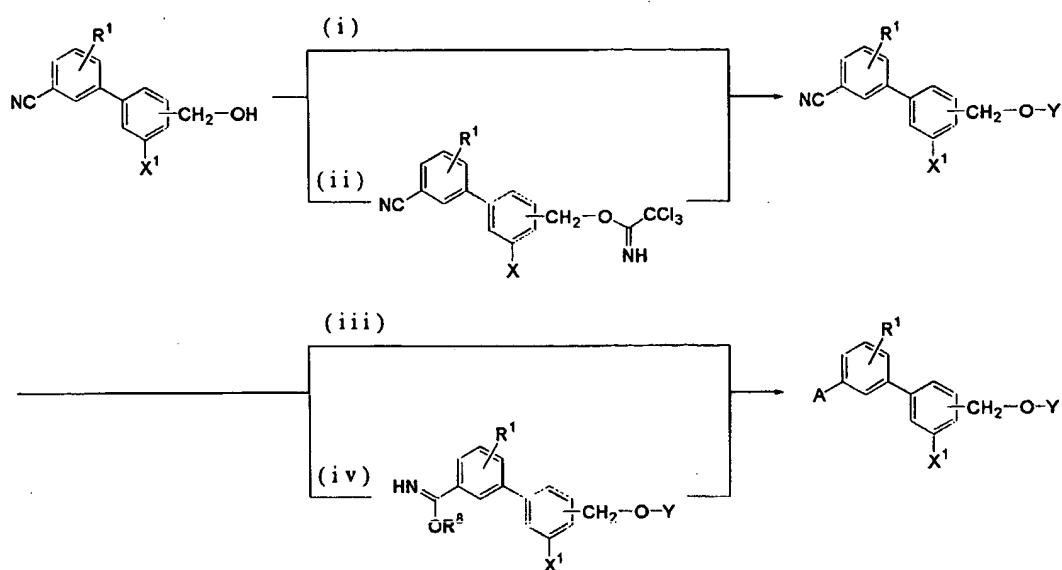
1、8、10、18、30、32、83、88、90、92、96、
97、100、108、110、111、112、113、114、
122、123、173、174。

以下に一般式(1)で表される本発明化合物の代表的な合成法を
20 説明する。

一般式(1)で表される本発明化合物のうち、X¹としてC1-4アルコキシカルボニル基、または、水素原子を有する化合物は、
基本的には以下に示す反応式に従って合成することができる。

<スキーム1>

12



[式中、A、R¹、Yは前記一般式(1)で定義される置換基と同じ置換基を、X¹はC1-4アルコキシカルボニル基、または、水素原子を、R⁸はC1-4のアルキル基を意味する。]

すなわち、上記スキーム1で表されるエーテル化反応およびアミジノ化反応は、ヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体を、たとえば以下の(i)もしくは(ii)に示す方法によりアルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体とし、得られたアルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体に対して、後に示す(iii)もしくは(iv)の処理を施すことにより行う。これによって本発明化合物であるビフェニルアミジン誘導体を得る。

(i) ホスフィン類とアゾジカルボン酸誘導体存在下のエーテル化反応：ヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体とアルコール類(YOH)とのエーテル化は、たとえば、O. Mitsunobu, Synthesis, 1 (1981)に記載される方法により行う。

通常、必要に応じて保護基を付けたヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体をベンゼン、トルエン、THF、脂肪族エーテル類などの非プロトン性の無水溶媒に溶解し、この溶液にアルコール類(YOH)を加え、攪拌しながらトリアルキルホスフィン類または

トリアリールホスフィン類を加え、次いでアゾジカルボン酸ジエチル（D E A D）またはアゾジカルボン酸ビスジメチルアミド（T M A D）などにのアゾジカルボン酸誘導体を加えることによって反応は進行する。反応は通常、ホスフィン類としてトリブチルホスフィンやトリフェニルホスフィンを用い、0～80℃で行い、6～24時間で進行する。好ましくは20～50℃にて8～16時間で行われる。

(i i) トリクロロアセトイミダートを経るエーテル化反応：ヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体（1）とアルコール類（Y O H）のエーテル化は、必要に応じて保護基を付けたヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体をトリクロロアセトイミダートに変換し、酸性条件下、アルコール類（Y O H）を作用させることにより行うこともできる。

トリクロロアセトイミダートは、窒素雰囲気下、エーテル系の無水溶媒中、ヒドロキシメチルフェニルベンゾニトリル体と水素化ナトリウムなどの金属水素化物より得られるアルコキシドの溶液に、トリクロロアセトニトリルを滴下し、1～5時間攪拌した後、ペンタン、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素系溶媒と低級アルコールの混合溶媒を加えて攪拌し、不溶物を濾過し、濾液を濃縮して得られる。通常、アルコキシドの調整はT H Fもしくはジエチルエーテル中、-78～+30℃にて行い、トリクロロアセトニトリルとの反応は0～50℃にて1～12時間攪拌することにより進行する。好ましくは-30～+10℃にてアルコキシドを調整してトリクロロアセトニトリルを滴下し、その後10～40℃にて2～6時間攪拌を続けることで行われる。

得られたトリクロロアセトイミダートは、スルホン酸などの有機酸存在下、ジエチルエーテルやT H Fなどの脂肪族エーテル中、アルコール類（Y O H）と混合し、-20～40℃にて6～24時間

攪拌することによって合成できる。反応は好ましくは、有機酸としてp-トルエンスルホン酸やトリフルオロメタンスルホン酸を用い、-20～0℃にて開始し、ゆっくり10～30℃に昇温しながら12～18時間攪拌することによって行われる。

5 (i i i) 一般式(1)で表されるビフェニルアミジン誘導体のうち、X¹として水素原子を有する化合物は、アルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体をトリアルキルアルミニウム存在下、塩化アンモニウムと反応させて合成できる。

反応は通常、塩化アンモニウムと、ペンタン、ヘキサンなどの無10水炭化水素溶媒に溶解したトリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、トリブチルアルミニウムなどのトリアルキルアルミニウムを、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの無水炭化水素系溶媒中で-10～50℃にて混合後、1～12時間攪拌し、ここにアルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体を-30～+30℃にて加15え、10～100℃にて6～24時間攪拌することにより進行する。好ましくは、ベンゼンまたはトルエンに塩化アンモニウムを加え、ここに0～+30℃にてトリメチルアルミニウムのペンタンまたはヘキサン溶液を滴下し、2～6時間攪拌し、さらにアルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体のベンゼン、またはトルエン溶液を加20えて40～80℃にて12～18時間行われる。

(i v) 一般式(1)で示される化合物のうち、X¹として水素原子またはC1～4アルコキシカルボニル基をもつビフェニルアミジン誘導体は、ニトリル体を塩化水素を含む炭素数1～4のアルコール(R⁸OH)を反応させて得られるイミダート体(5)にアン25モニアまたは各種アミン類を反応させることにより製造できる。たとえば以下の(i v-a)、(i v-b)に示される方法により合成できる。

(i v-a) ハロゲン化水素のアルコール溶液を用いたイミダ一

ト化を経るアミジノ化反応：アルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体とアルコール類 (R^8OH) からイミダートを得る反応は、たとえば、アルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体を塩化水素、臭化水素などのハロゲン化水素を含有する炭素数 1 ~ 4 のアルコール類 (R^8OH) に溶解して攪拌することにより進行する。反応は通常、-20 ~ 30 °C にて 12 ~ 96 時間行われる。好ましくは塩化水素のメタノールもしくはエタノール溶液中、-10 ~ +30 °C で 24 ~ 72 時間行われる。

イミダートとアンモニアの反応は、イミダートをアンモニアまたはヒドロキシルアミン、ヒドラジン、カルバミン酸エステルなどのアミン類を含むメタノール、エタノールなどの炭素数 1 ~ 4 のアルコール類、またはジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、またはジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、もしくはそれらの混合溶媒中で攪拌することにより進行し、本発明化合物であるビフェニルアミジン誘導体が生成する。反応は通常、-10 ~ +50 °C の温度で 1 ~ 48 時間行われる。好ましくはメタノールまたはエタノール中、0 ~ 30 °C にて 2 ~ 12 時間行われる。

(i v - b) ハロゲン化水素を直接吹き込みながら調整したイミダートを経るアミジノ化反応：アルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体とアルコール (R^8OH) の反応は、たとえば、アルコキシメチルフェニルベンゾニトリル体を、ジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、もしくはクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、もしくはベンゼンなどの非プロトン性溶媒に溶解し、当量もしくは過剰の炭素数 1 ~ 4 のアルコール類 (R^8OH) を加えて攪拌しながら、-30 ~ 0 °C にて塩化水素や臭化水素のハロゲン化水素を 30 分 ~ 6 時間吹き込み、その後吹き込みを止め、0 ~ 50 °C にて 3 ~ 96 時間攪拌することにより進行する。好ましくは、当量もしくは過剰のメタノールもしくはエタノールを含むハロゲン化炭化

水素類中攪拌しながら、-10～0℃にて、1～3時間塩化水素を吹き込み、その後吹き込みを止め、10～40℃にて8～24時間攪拌する。

このようにして得られたイミダートは、アンモニア、またはヒドロキシルアミン、ヒドラジン、カルバミン酸エステルなどのアミン類を含むメタノール、エタノールなどの炭素数1～4のアルコール溶媒、またはジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル溶媒、またはクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒、もしくはそれらの混合溶媒中で攪拌することにより、本発明化合物であるビフェニルアミジン誘導体に変換できる。反応は通常、-20～+50℃の温度で1～48時間行われる。好ましくは飽和アンモニアエタノール中、0～30℃にて2～12時間行われる。

一般式(1)中、Xとしてカルボキシル基を有する化合物については、上記(i v)によって製造されるビフェニルアミジン体のうち、XとしてC1～4アルコキカルボニル基をもつ化合物のエステル加水分解によって製造される。

<スキーム2>



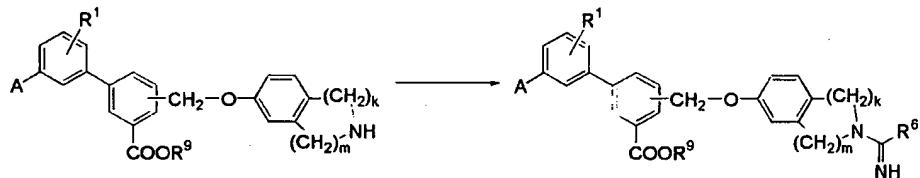
20 [式中、A、R¹、Yは前記一般式(1)で定義される置換基と同じ置換基を意味し、R⁹は炭素数1～4のアルキル基を表す。]

すなわち、上記スキーム2で表される加水分解反応は、必要に応じ、塩基性条件下、酸性条件下、あるいは中性条件下に行うことができる。塩基性条件下の反応では、用いる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、酸性条件下では塩酸、硫酸、三塩化ホウ素などのルイス酸、

トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中性条件下ではヨウ化リチウム、臭化リチウムなどのハロゲンイオン、チオールおよびセレノールのアルカリ金属塩、ヨードトリメチルシラン、およびエステラーゼなどの酵素が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、水、アルコール、アセトン、ジオキサン、THF、DMF、DMSOなどの極性溶媒、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応は通常、室温または加温下で2~96時間行う。反応温度や反応時間などの好適な条件は用いる反応条件によって異なり、常法により適宜選択して行う。

また、上記の方法によって合成される一般式(1)で表される化合物のうち、R⁵として水素原子をもつ化合物については、適当な溶媒中、塩基存在下においてイミデート化合物を反応させ、アルカノイルイミドイル基、アリールアルカノイルイミドイル基、ベンゾイルイミドイル基を導入することができる。

15 <スキーム3>



[式中、A、R¹、R⁶、k、mは、前記一般式(1)で定義される置換基と同じ置換基を意味する。]

すなわち、上記スキーム3で表されるイミドイル化反応は、2級アミノ基を有する化合物と適当なイミデート類を、水、あるいはメタノール、エタノールなどの炭素数1~4のアルコール類、あるいはジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSOなどの極性溶媒、もしくはこれらの混合溶媒中、塩基存在下で混合、攪拌することにより進行する。反応は通常、室温にて1~24時間行う。用いる塩基とし

ては、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。

さらに、一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基Xとしてカルボキシル基を有する化合物については、以下の(viii)、(ix)、(x)に示す方法によって、カルボキシル基を種々のエステル体に変換することもできる。

(viii)カルボキシル基のアルコキカルボニル基への変換：一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基Xとしてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のアルキル化剤（たとえば、アセトキシ塩化メチル、ピバロイロキシ塩化メチルなどのアシロキシ塩化メチル類、または塩化アリル類、または塩化ベンジル類）を、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類またはT H Fなどの脂肪族エーテル類またはD M Fなどの非プロトン性極性溶媒もしくはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン類存在下、-10～+80℃において、1～48時間反応させることにより、カルボン酸をアルコキカルボニル基へ変換することができる。好ましくは、当量～小過剰のアルキル化剤を用い、ジイソプロピルエチルアミン存在下、20～60℃にて2～24時間行われる。

(ix)カルボキシル基のアラルコキカルボニル基への変換：一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基Xとしてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のベンジルアルコールなどのアルコール類を、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類を溶媒として、塩化水素、硫酸、スルホン酸などの酸触媒存在下反応させると、カルボキシル基をアラルコキカルボニル基へ変換することができる。反応は通常、室温または加熱下で1～72時間行われる。好ましくは、当量～小過剰のアルコール類を用い、ジイ

ソプロピルエチルアミン存在下、20～60℃にて2～24時間行われる。

(x) カルボキシル基のアリールオキシカルボニル基への変換：
 一般式(1)で表わされる化合物のうち、置換基Xとしてカルボキシル基を有する化合物と、当量もしくは過剰のフェノールなどの水酸基を有する芳香族化合物を、ジエチルエーテルなどの脂肪族エーテル類を溶媒として、ジシクロヘキシカルボジイミドなどの縮合剤存在下反応させると、カルボキシル基をアリールオキシカルボニル基へ変換することができる。反応は通常、0～50度Cにて1～10 48時間行われる。好ましくは、室温にて3～24時間行われる。

なお、一般式(1)で示される化合物はその他公知のエーテル化、アミジノ化、加水分解、アルキルイミドイル化など、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することができる。

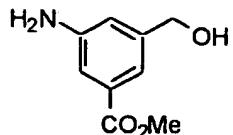
15 以上のようにして製造されるビフェニルアミジン誘導体(1)は周知の方法、たとえば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬学的に許容される塩は、通常の造塩反応を施すことにより製造できる。

20 実施例

本発明を以下に製造例、実施例及び試験例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明の範囲はこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

[製造例1]

25 3-アミノ-5-ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル

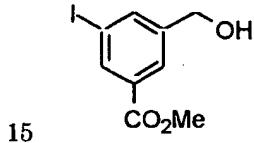


3-ニトロ-5-メトキシカルボニル安息香酸 8.5 g を窒素気流下で THF 200 ml に溶かし、氷冷攪拌しながらボランジメチルスルフィド錯体 43.4 ml を加えた。18時間攪拌した後、200 ml の水を加え炭酸カリウム 9.6 g を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、得られた固体を酢酸エチル 800 ml に溶かし、10% Pd/C 75.0 mg を加え水素気流下で攪拌した。反応終了後、濾過し濃縮し表題の化合物 6.4 g を得た。

1H NMR (270 MHz) : δ (CDCl₃) 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 1H)

[製造例 2]

5-ヒドロキシメチル-3-ヨード安息香酸メチルエステル



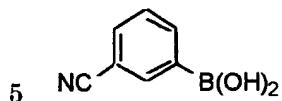
製造例 1 で得た 3-アミノ-5-ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル 34.3 g を THF 200 ml に溶かし、氷冷攪拌しながらヨウ化水素酸 7.5 g を加えた。攪拌しながら亜硝酸ナトリウム 13.73 g の 100 ml 水溶液を加えた。0°C で 40 分間攪拌した後、ヨウ化カリウム 34.6 g の 150 ml 水溶液を加えた。40°C で 2 時間攪拌した後、300 ml の水を加えて濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 23.1 g (42%) を得た。

25 1H NMR (270 MHz) : δ (CDCl₃) 8.29 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.81

(t , 1 H , J = 5 . 6 H Z)

〔製造例 3〕

ジヒドロキシ-(3-シアノフェニル)ボラン



3-ブロモベンゾニトリル 20 g を乾燥 THF 100 ml に溶かし、窒素雰囲気下で、トリイソプロポキシボラン 37.6 ml を加えた。この溶液を -78 °C に冷却し、攪拌しながら、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 98.3 ml を約 30 分間で滴下した。

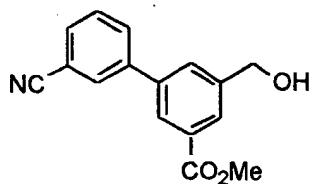
室温で30分攪拌した後、0℃に冷却し、4M硫酸を220ml加えた。この溶液を一晩、加熱環流し、再び0℃に冷却し、5M水酸化ナトリウム水溶液340mlを加え、ジエチルエーテル200mlで抽出した。水層を分け、6M塩酸をpH2まで加えた。酢酸エチル300mlで2回抽出し、MgSO₄で乾燥した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をDMF-水から再結晶し、表題の化合物1:1、6g(72%)を得た。

を針状の淡黄色結晶として得た。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 5 (b
 20 r s, 2 H),
 8 . 3 - 7 . 6 (m, 4 H)

〔製造例 4〕

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸
メチルエステル



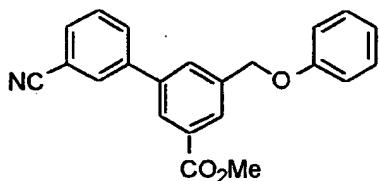
製造例 2 で得た 5 - ヒドロキシメチル - 3 - ヨード安息香酸メチルエステル 3. 08 g を、窒素気流下、乾燥 D M F 5 0 m l に溶解し、この溶液に製造例 3 で得た化合物 2. 32 g と炭酸カリウム 2. 5 1.8 g とテトラキス (トリフェニルfosfin) パラジウム (0) 456 mg を加えた。得られた混合液を 90 ℃ で一晩、加熱攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、M g S O 4 で乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を 2. 05 g (73%) 得た。

10 無色結晶。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 13) 8. 2 - 7. 5 (m, 7 H, A r - H), 4. 84 (d, J = 3. 7 H Z, 2 H), 3. 96 (s, 3 H), 2. 1 (b r s, 1 H)

[製造例 5]

15 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (フェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル



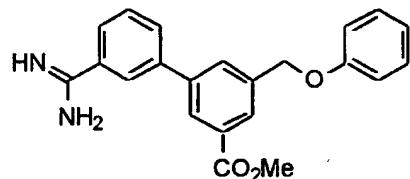
窒素雰囲気下、製造例 4 で得た 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル 30 m g を乾燥 T H F に溶かし、この溶液に、室温で、フェノール 10. 5 m g 、トリフェニルfosfin 35. 4 m g 、アゾジカルボン酸ジエチル 21 μ l を加えた。室温で一晩攪拌し、溶媒を留去し、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると表題の化合物 31 m g

(77%) が得られた（無色、結晶）。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8. 2 - 7. 5 (m, 7 H),
7. 4 - 7. 0 (m, 5 H), 5. 1 7 (s, 2 H), 3. 9 7 (s,
5 3 H)

[実施例 1]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - (フェノキシメチル) 安息香
酸メチルエステル



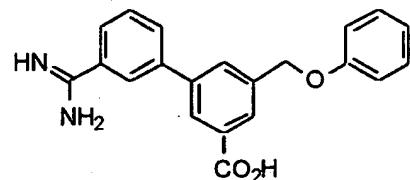
10

製造例 5 の化合物 4.5 m g を飽和 H C l エタノール溶液に溶かし、
室温で 2 日間、攪拌した。溶媒を留去し、これに飽和アンモニアエ
タノール溶液を加え、室温でさらに一晩攪拌した。溶媒を留去し、
H P L C で分取精製すると、表題の化合物 2.0 m g (収率 33%)
15 が得られた（無色、固体）。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D 3 O D) 8. 2 - 6. 9 (m, 12 H), 5. 2 4 (s, 2 H), 3. 9 6 (s, 3 H)

[実施例 2]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - (フェノキシメチル) 安息香
20 酸



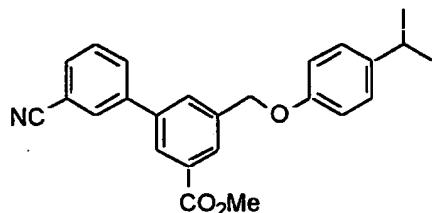
実施例 1 で得られた化合物 1.0 m g を 2 N 塩酸 (2 m l) に加え、
80 °C で 2 日間攪拌した。溶媒を留去し、H P L C で分取精製する

と、表題の化合物 4. 8 m g (収率 50 %) が得られた (無色、固体)。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D 3 O D) 8. 2 - 6. 8 (m, 12 H)、5. 22 (s, 2 H)

5 [製造例 6]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((4 - メチルエチル) フェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル

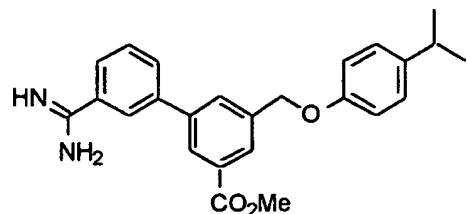


10 製造例 5 と同様の方法で反応を行うが、フェノールの代わりに 4 - メチルエチルフェノールを加え、精製された表題の化合物 33 m g (収率 38 %) の表題の化合物を得た。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8. 2 - 7. 5 (m, 7 H), 7. 16 (d, J = 8. 6 H Z), 6. 15 9. 3 (d, J = 8. 6 H Z), 5. 15 (s, 2 H), 3. 97 (s, 3 H), 2. 87 (s e p t, J = 7, 1 H), 1. 23 (d, J = 7, 6 H)

[実施例 3]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((4 - メチルエチル) フェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル



製造例 6 で得られた化合物を用いて、実施例 1 と同様の方法で、

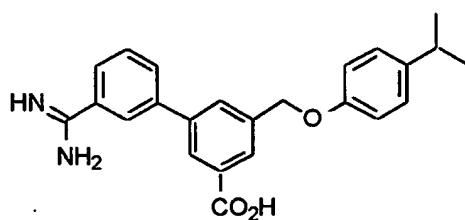
1.8 mg (収率 41%) の表題の化合物を得た。

1 H N M R (270 MHz) : δ (C D 3 O D) 8.2 - 7.7
 7 (m, 7 H), 7.17 (d, J = 9 Hz), 6.93 (d, J = 9 Hz), 5.21 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.85 (sept, J = 7 Hz, 1 H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6 H)

[実施例 4]

3-(3-アミジノフェニル)-5-((4-メチルエチル)フェノキシメチル)安息香酸

10

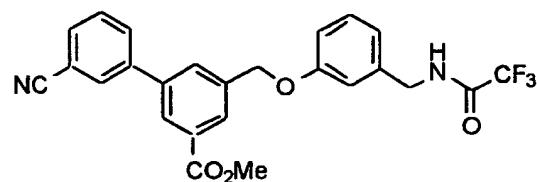


実施例 3 で得た化合物を用いて、実施例 2 と同様の方法で、5 mg (収率 40%) の表題の化合物を得た。無色固体。

1 H N M R (270 MHz) : δ (C D 3 O D) 8.3 - 7.7
 15 (m, 7 H)、7.17 (d, J = 9 Hz), 6.93 (d, J = 9 Hz), 5.21 (s, 2 H), 2.85 (sept, J = 7 Hz, 1 H), 1.24 (d, J = 7 Hz, 6 H)

[製造例 7]

3-(3-シアノフェニル)-5-((3-(2,2,2-トリフルオロオロアセチルアミノ)メチル)フェノキシメチル)安息香酸メチルエステル



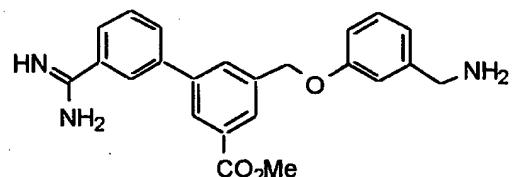
製造例 5 と同様の方法で反応を行うが、フェノールの代わりに 3-（2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ）メチルフェノールを加え、88 mg (収率 84%) の表題の化合物を得た。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 2 - 7 . 5
 5 (m , 7 H) , 7 . 4 - 7 . 0 (m , 4 H) , 5 . 1 8 (s , 2
 H) , 4 . 5 2 (d , J = 6 , 2 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H)

〔実施例 5〕

3-(3-アミジノフェニル)-5-((3-(アミノメチル)フェノキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

10



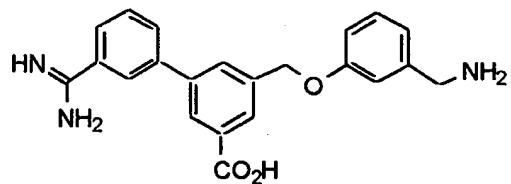
製造例 7 で得られた化合物 8.0 mg を塩化メチレン 1.0 ml に溶かし、メタノール 0.1 ml を加え、この溶液に 0 °C で塩化水素を 1 時間吹き込んだ。栓をして一晩攪拌した後、溶媒を留去した。得られた固体に飽和アンモニアエタノール溶液 6 ml を加え、室温で 15 8 時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール 2 ml 及び、1 M 炭酸ナトリウム水溶液 1 ml を加え、一晩室温で攪拌した。希塩酸で中和し、溶媒を留去した後、逆層 HPLC で分取精製し、表題の化合物 5 mg (収率 5 %) を得た。

20 無色固体。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 4 - 7 . 0 (m , 1 1 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (b r s , 2 H) 3 . 9 2 (s , 3 H)

[実施例 6]

25 3-(3-アミジノフェニル)-5-((3-(アミノメチル)フェノキシ)メチル)安息香酸

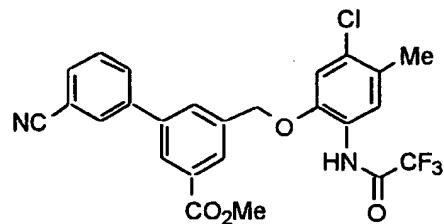


実施例 5 で得た化合物を用いて、実施例 2 と同様の方法で 5 m g (収率 45 %) の表題の化合物を得た。白色固体。

5 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D 3 O D) 8 . 4 - 7 . 0 (m , 1 1 H) , 5 . 2 8 (s , 2 H) , 4 . 0 9 (b r s , 2 H)

[製造例 8]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチルアミノ) - フェノキシ) 10 メチル) 安息香酸メチルエステル

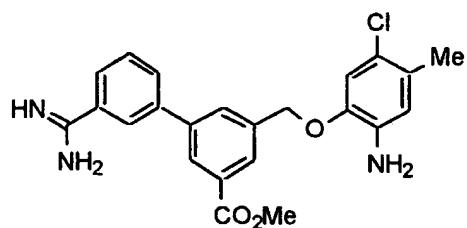


製造例 5 と同様の方法で反応を行うが、フェノールの代わりに 5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル 15 アミノ) - フェノールを加え、表題の化合物 6 8 m g (36 %) を得た。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 2 - 7 . 0 (m , 9 H) , 5 . 2 4 (s , 2 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H)

20 [実施例 7]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

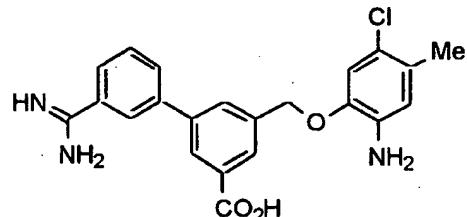


製造例 8 で得られた化合物を用いて、実施例 5 と同様に反応させ、表題の化合物 3. 5 m g (5 %) を得た。無色固体。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 4 - 7 .
 5 7 (m , 7 H) , 6 . 9 6 (s , 1 H) , 6 . 6 1 (s , 1 H) ,
 5 . 2 5 (s , 2 H) , 3 . 9 2 (s , 3 H) , 2 . 1 3 (s , 3
 H)

「実施例 8」

3-(3-アミジノフェニル)-5-((2-アミノ-5-クロロ-4-メチルフェノキシ)メチル)安息香酸

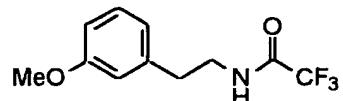


実施例 7 で得られた化合物を用いて、実施例 2 と同様の反応を行い、1.40 mg (1.0%) で表題の化合物を得た。

15 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 3 - 7 .
 7 (m , 7 H) , 6 . 9 6 (s , 1 H) , 6 . 6 2 (s , 1 H) ,
 5 . 2 5 (s , 2 H) , 2 . 1 4 (s , 3 H)

[製造例 9]

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-メトキシフェニル)
20 エチル)エタンアミド



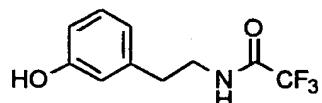
3-メトキシフェニルエチルアミン 2.0 g を D M F に溶かし、
窒素雰囲気下、0 °C に冷却しながら、トリフルオロ酢酸無水物 2.
24 ml を滴下した。さらにトリエチルアミン 2.0 ml を加え、
室温に戻し、そのまま終夜攪拌した。冷却した飽和重曹水と酢酸エ
チルの混合液に注いで反応を止め、有機層を飽和塩化アンモニウム
水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒
を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題の化合
物 2.97 g (収率 91%) を得た。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 1 3 - D 2 O) 7.3
10 - 6.6 (m, 4 H), 3.97 (s, 3 H), 3.62 (t, J
= 7 H Z, 2 H), 2.86 (t, J = 7 H Z, 2 H)

[製造例 10]

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)エタンアミド

15

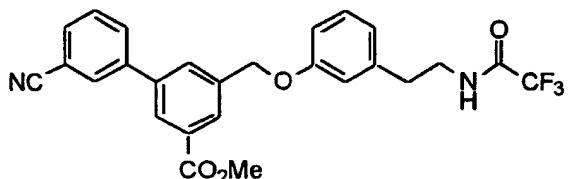


製造例 9 で得た化合物 8.91 mg をジクロロメタン 10 ml に溶
解し、得られた溶液に塩化アルミニウム 2.5 g を加えた。5 日間、
室温で攪拌後、溶媒を留去し、エタンチオール 3 ml を加えた。一
晩、室温で攪拌の後、溶媒を留去し、冷却した希塩酸と酢酸エチル
を加えた。有機層を分け、重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾
燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製
し、表題の化合物 5.49 mg (65%) を得た。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 1 3 - D 2 O) 7.3
25 - 6.6 (m, 4 H), 3.62 (t, J = 7 H Z, 2 H), 2.
86 (t, J = 7 H Z, 2 H)

[製造例 11]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (3 - (2 - (2, 2, 2 - ド
リフルオロアセチルアミノ) エチル) フェノキシメチル) 安息香酸
メチルエステル



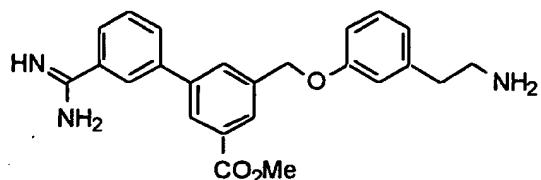
5

窒素雰囲気下、トリフェニルfosfin 110 mg を N-メチルモルフォリン 5 ml に溶解し、これに 0°C で DEAD 178 μ l を滴下した。得られた溶液に、(2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル)エタンアミド 61 mg、10 3-(3-シアノフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチルエステル 70 mg を加えた。室温で一晩攪拌し、塩化アンモニウム水溶液に注いで反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。乾燥、溶媒留去の後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 79 mg (62.5%) が得られた。無色固体。

15 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 2 - 6 . 8 (m , 1 1 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 3 . 6 2 (d t , J = 7 H Z , 7 H Z , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J = 7 H Z , 2 H)

[実施例 9]

20 3-(3-アミジノフェニル)-5-(3-アミノ-2-エチル)フェノキシメチル)安息香酸メチルエステル



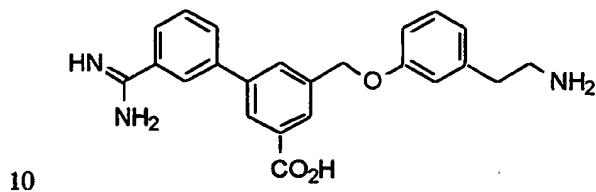
製造例 1 1 で得られた化合物 7 0 m g を用いて、実施例 5 と同様

の反応を行い、表題の化合物 16. 2 m g を得た。無色固体。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 3 - 6 . 7 (m , 1 1 H) , 5 . 2 2 (s , 2 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 2 . 8 9 (t , J = 7 . 4 H Z , 2 H) , 2 . 7 3 (t , J = 7 . 5 4 H Z , 2 H)

[実施例 10]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((3 - アミノ - 2 - エチル) フエノキシメチル) 安息香酸

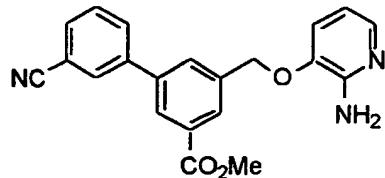


実施例 9 で得られた化合物 10 m g をさらに 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 1 m l を加え、一晩室温で攪拌した。希塩酸で中和し、溶媒を留去した後、HPLC で精製し、表題の化合物 3. 2 m g を得た。無色固体。

15 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 4 - 6 . 8 (m , 1 1 H) , 5 . 1 9 (s , 2 H) , 2 . 9 1 (t , J = 7 . 8 H Z , 2 H) , 2 . 7 4 (t , J = 7 . 8 H Z , 2 H)

[製造例 12]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((2 - アミノ (3 - ピリジロキシ)) メチル) 安息香酸メチルエステル



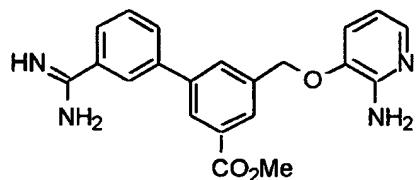
窒素雰囲気下、製造例 4 で得た 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル安息香酸メチルエステル 1 0 0 m g を乾燥ベン

ゼンに溶かし、この溶液に、室温で、2-アミノ-3-ヒドロキシピリジン6.2mgを加えた。攪拌しながらさらに、トリブチルフォスフィン13.8μl 1mg、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド；TMA D 9.7mgを加えた。室温で一晩攪拌し、溶媒を留去し、5これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると表題の化合物5.0mg(39%)が得られた(無色、結晶)。

¹H NMR (270 MHz) : δ (CDC13) 8.3-7.5 (m, 8H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.6 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

10 [実施例11]

3-(3-アミジノフェニル)-5-((2-アミノ(3-ピリジロキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

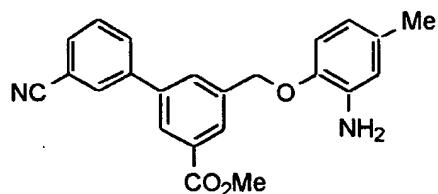


15 製造例12で得られた化合物4.5mgを塩化メチレン1.0mlに溶かし、メタノール0.1mlを加え、この溶液に0℃で塩化水素を1時間吹き込んだ。栓をして一晩攪拌した後、溶媒を留去した。得られた固体に飽和アンモニアエタノール溶液1.0mlを加え、室温で8時間攪拌した。溶媒を留去した後、HPLCで分取精製し、20表題の化合物1.9mg(40%)を得た。無色固体。

¹H NMR (270 MHz) : δ (DMSO-d6) 8.4-7.5 (m, 9H), 6.8 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)

[製造例13]

25 3-(3-シアノフェニル)-5-((2-アミノ-4-メチルフェノキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

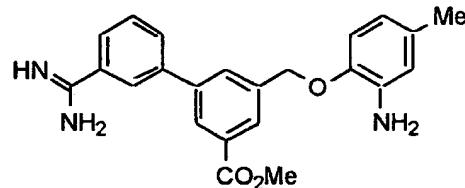


製造例 2 と同様の方法で 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに、2 - アミノ - 4 - メチルフェノールを用いて反応を行い、5 表題の化合物 120 mg (quant.) を得た。

1 H N M R (270 MHz) : δ (C D C 13) 8. 2 - 7. 5 (m, 7 H), 6. 8 - 6. 5 (m, 3 H), 5. 1 6 (s, 2 H), 3. 9 7 (s, 3 H), 2. 2 3 (s, 3 H)

[実施例 12]

10 3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((2 - アミノ - 4 - メチルフェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

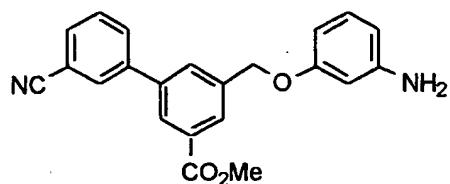


15 製造例 13 で得られた化合物を用いて、実施例 11 と同様の反応を行い、表題の化合物 10 mg (9%) を得た。無色固体。

1 H N M R (270 MHz) : δ (D M S O - d 6) 8. 4 - 7. 7 (m, 7 H), 6. 9 - 6. 5 (m, 3 H), 5. 2 4 (s, 2 H), 3. 9 2 (s, 3 H), 2. 1 5 (s, 3 H)

[製造例 14]

20 3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (3 - アミノフェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル

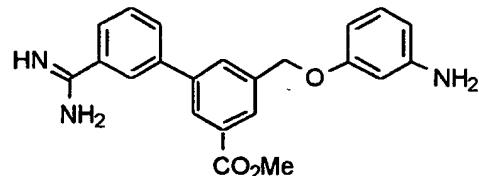


製造例 1 2 と同様の方法で 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに、3 - アミノフェノールを用いて反応を行い、表題の化合物 5 8 mg を得た。収率 40 %

5 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 2 (s , 1 H) , 8 . 1 (s , 1 H) , 7 . 8 - 7 . 9 (m , 3 H) , 7 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 5 5 (t , 1 H) , 6 . 9 5 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 6 . 1 5 - 6 . 4 5 (m , 3 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 4 . 2 - 3 . 5 (b s , 2 H)

10 [実施例 1 3]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - (3 - アミノフェノキシメチル) 安息香酸メチルエステル

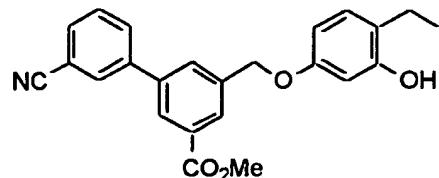


15 製造例 1 4 で得られた化合物を用いて、実施例 1 1 と同様の反応を行い表題の化合物 1 8 mg を得た。収率 30 %。

M S : m / Z 3 7 6 [(M + H) +]

[製造例 1 5]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((4 - エチル - 3 - ヒドロキシフェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル



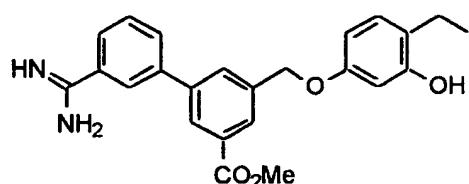
窒素雰囲気下、トリフェニルfosfin 125 mg をN-メチルモルフォリン10 ml に溶解し、これに0°CでDEAD 203 μl を滴下した。得られた溶液に、4-エチル-3-(tertブチルジメチルシリルオキシ)フェノール76 mg、3-(3-シアノフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチルエステル80 mg を加えた。室温で一晩攪拌し、塩化アンモニウム水溶液に注いで反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。乾燥、溶媒留去の後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

得られたシリル体を10 ml のメタノールに溶かし、これにフッ化カリウム100 mg を加え、一晩攪拌した。酢酸エチルと水の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)で精製し、表題の化合物53 mg (37%)を得た。

1H NMR (270 MHz) : δ (CDC13) 8.2-7.5 (m, 7H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.5 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

[実施例14]

3-(3-アミジノフェニル)-5-((4-エチル-3-ヒドロキシフェノキシ)メチル)安息香酸メチルエステル



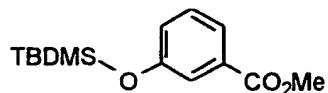
製造例15で得た化合物を用い、実施例11と同様の方法で表題の化合物16 mg (29%)を得た。無色固体。

1H NMR (270 MHz) : δ (DMSO-d6) 8.2-7.

6 (m, 7 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.45 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 2.45 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)

5 [製造例 1 6]

3-t-ブチルジメチルシリルオキシ安息香酸メチル

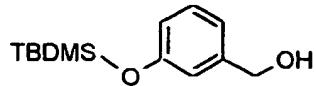


50 mL のフラスコに 3-ヒドロキシ安息香酸メチル 1.53 g, 10 イミダゾール 1.69 g を入れ、系内を窒素で置換した。この中に DMF 5 mL を加え、0 °C で攪拌した。この溶液中に塩化 t-ブチルジメチルシリル 1.57 g を加え、室温に昇温しつつ一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し表題の化合物 1.69 g を得た。収率 98 %。

1H-NMR: δ (CDCl₃) 7.64 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.03 (q, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H), 0.21 (s, 6 H)

20 [製造例 1 7]

3-t-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアルコール



100 mL のフラスコに水素化リチウムアルミニウム 563 mg を入れ、系内を窒素で置換した。この中にジエチルエーテル 30 mL を加え、0 °C で攪拌した。この溶液中に製造例 1 6 で得た化合物 2.63 g をジエチルエーテル 30 mL に溶解した溶液を加え、

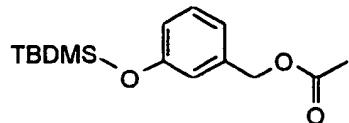
0 °Cで30分攪拌した。水1.5mLを滴下し反応を停止し、更に飽和硫酸ナトリウム水溶液約50mLを加えた。上層の有機層を分取し、溶媒を減圧下で留去し、表題の化合物1.69gを得た。収率72%。

5 ¹H-NMR: δ (CDCl₃) 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (q, 1H), 4.64 (d, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)

[製造例18]

3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルメチルアセテート

10

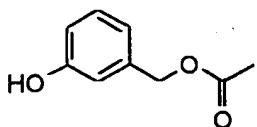


200mLのフラスコに製造例17で得た化合物1.69gを入れ、系内を窒素で置換した。この中にジクロロメタン20mL、ピリジン1.1mLを加え、0°Cで攪拌した。この溶液中に塩化アセチル1.0mLを滴下し、室温に昇温しつつ一晩攪拌した。水を加え反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し表題の化合物1.92gを得た。収率96%。

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 7.23 (q, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)

25 [製造例19]

3-ヒドロキシフェニルメチルアセテート

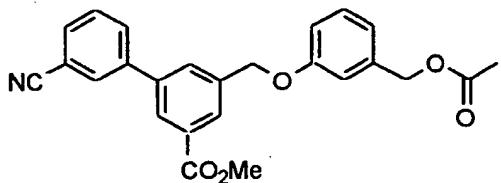


200 mL のフラスコに製造例 18 で得た化合物 1. 92 g を入れ、この中にアセトニトリル 15 mL を加え、0 °C で攪拌した。この溶液中に四沸化ホウ素リチウム 1. 92 g を加えた。この反応溶 5 液中に濃硫酸 0. 42 mL をアセトニトリル 5 mL に溶解した溶液を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、粗生成物 1. 10 g を得た。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラ 10 フィーで精製し、表題の化合物 9.89 mg を得た。収率 8.8 %。

¹H - N M R : δ (C D C l₃) 7.23 (t, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.88 - 6.75 (m, 2 H), 5.22 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H)

[製造例 20]

15 (3 - ((3 - (3 -シアノフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) フェニル) メトキシ) フェニル) メチルアセテート



20 製造例 19 で得た 3 - アセトキシメチルフェノールを用いて、製 造例 12 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 1.26 mg を得 た。収率 7.6 %。

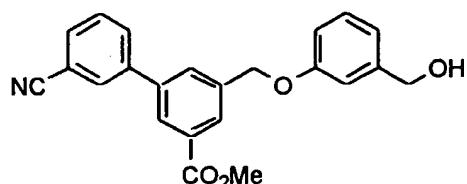
¹H - N M R : δ (C D C l₃) 8.20 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.95 - 7.85 (m, 3 H), 7.68 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.05 - 6.90 (m, 3 H), 5.18 (s, 2 H), 5.05 (s,

2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H)

[製造例 21]

3-(3-シアノフェニル)-5-((3-ヒドロキシメチル)フェニル)メチル安息香酸メチルエステル

5



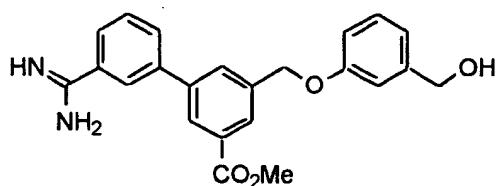
2.5 mL のフラスコに製造例 20 で得た化合物 126 mg を入れ、THF 2 mL を加え 0 °C で攪拌した。この溶液中に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.33 mL を加え、0 °C で攪拌した。更にこの溶液中に 5 規定水酸化ナトリウム 0.066 mL、メタノール 3 mL を加え、0 °C で攪拌した。反応が終了したことを TLC で確認した後、1 規定塩酸水溶液 0.66 mL を加えた。溶媒を減圧下で留去した後、水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、表題の化合物（粗生成物）114 mg を得た。収率 98 %。

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 8.20 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.80-7.95 (m, 3 H), 7.68 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H)

[実施例 15]

3-(3-アミジノフェニル)-5-((3-ヒドロキシメチル)フェノキシメチル)安息香酸メチルエステル

40

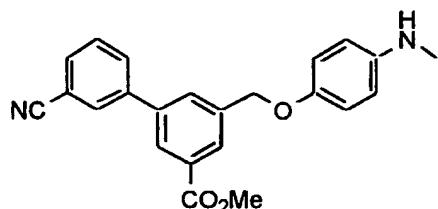


製造例 2 1 で得た化合物を用い、実施例 1 1 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 3 9 m g を得た。収率 3 3 %。

M S (M + 1) = 3 9 1

5 [製造例 2 2]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((4 - (メチルアミノ) フェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

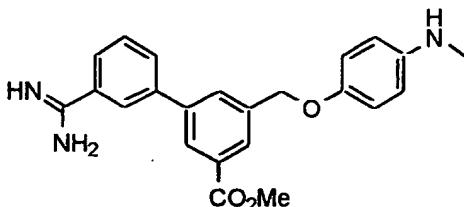


10 製造例 1 2 と同様の方法で、2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジンの代わりに 4 - メチルアミノフェノールを用いて反応を行い、表題の化合物 7 5 m g (5 4 %) を得た。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 2 - 6 . 6 (m, 1 1 H), 5 . 1 2 (s, 2 H), 3 . 9 6 (s, 3 H),
15 2 . 9 2 (s, 3 H)

[実施例 1 6]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((4 - (メチルアミノ) フェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル



20

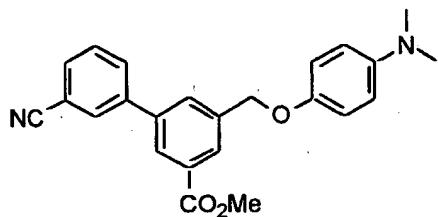
製造例 2 2 で得た化合物を用い、実施例 1 1 と同様の方法で反応

を行い、表題の化合物 15 mg (10%) を得た。無色固体。

1 H N M R (270 MHz) : δ (D M S O - d 6) 8.3 - 6.6 (m, 11 H), 5.12 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.91 (s, 3 H)

5 [製造例 23]

3 - (3 - シアノフェニル) - 5 - ((4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

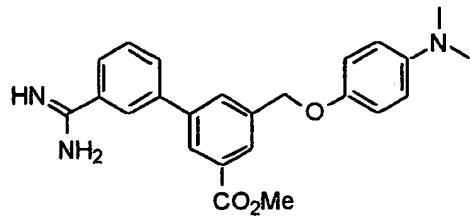


10 製造例 22 で得られた化合物 30 mg を D M F 3 ml に溶かした。これにヨウ化メチル 17 mg と炭酸カリウム 17 mg 加え、一晩攪拌した。水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 18 mg (57%) を得た。

15 1 H N M R (270 MHz) : δ (C D C 13) 8.2 - 6.5 (m, 11 H), 5.10 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.91 (s, 6 H)

[実施例 17]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 5 - ((4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル



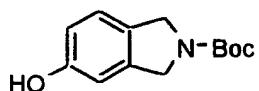
製造例 23 で得た化合物を用い、実施例 11 と同様の方法で反応

を行い、表題の化合物 5 m g (15%) を得た。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8. 3 - 6. 5 (m, 11 H), 5. 1 1 (s, 2 H), 3. 9 3 (s, 3 H), 2. 9 2 (s, 6 H)

5 [製造例 24]

5 - ヒドロキシイソインドリン - 2 - 炭酸 *tert* - ブチルエステル

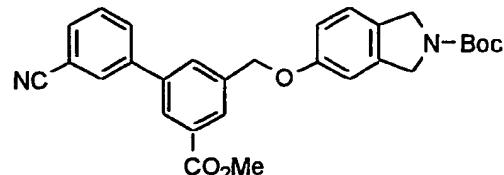


10 特開平2-62875に示される手法に従って得られた5-ヒドロキシイソインドリン・臭化水素塩500 m g を水8 m l と1, 4 -ジオキサン15 m l の混合溶媒に溶かし、ジ-*tert*-ブチルカーボネート580 m g と1N水酸化ナトリウム水溶液2. 3 m l を加えた。室温で2時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、
15 酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、粗生成物として表題の化合物481 m g (88%)を得た。

1 H N M R (270 M H Z) : δ (C D C 1 3) 7. 3 - 6. 7 (m, 3 H), 4. 3 9 (d, J = 1 2 H Z, 4 H), 1. 5 1 (s, 9 H)

20 [製造例 25]

3 - (3 -シアノフェニル) - 5 - (2 - ((*tert* - ブチル)オキシカルボニル) イソインドリン - 5 - イルオキシメチル) 安息香酸メチルエステル

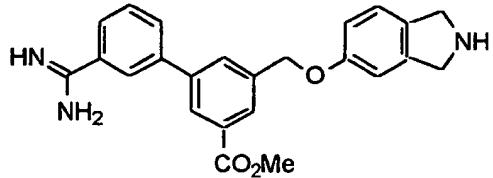


製造例 12 と同様の方法で 2-アミノ-3-ヒドロキシピリジンの代わりに、5-ヒドロキシイソインドリン-2-カルボン酸 tert プチルエステルを用いて反応を行い、表題の化合物 184 mg (quant.) を得た。

5 1 H N M R (270 MHz) : δ (C D C 13) 8. 2 - 6. 8 (m, 10 H), 5. 17 (s, 2 H), 4. 7 - 4. 5 (m, 4 H), 3. 97 (s, 3 H), 1. 51 (s, 9 H)

[実施例 18]

3-(3-アミジノフェニル)-5-(イソインドリン-5-イルオキシメチル) 安息香酸メチルエステル

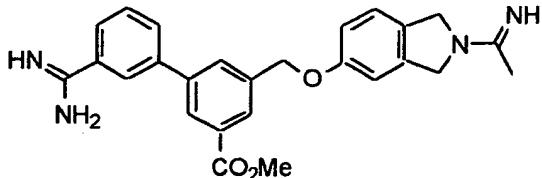


製造例 22 で得た化合物を用い、実施例 11 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 70 mg (41%) を得た。

15 1 H N M R (270 MHz) : δ (D M S O - d 6) 8. 4 - 6. 8 (m, 10 H), 5. 27 (s, 2 H), 4. 15 (d, J = 1 Hz, 4 H), 3. 92 (s, 3 H)

[実施例 19]

3-(3-アミジノフェニル)-5-((2-(イミノエチル)イソインドリン-5-イル)オキシメチル) 安息香酸メチルエステル



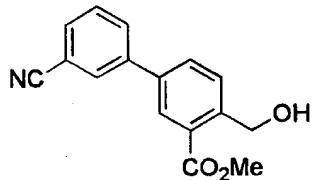
実施例 18 で得られた化合物 40 mg をエタノール 5 ml に溶かし、この溶液にエチルアセトイミデート塩酸塩 60 mg とトリエチ

ルアミン 0.10 ml を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、逆相 HPLC で精製して、表題の化合物 30 mg (70%) を得た。無色固体。

1 H NMR (270 MHz) : δ (DMSO-d6) 8.4 - 7.50 (m, 10H), 5.31 (s, 2H), 4.83 (dd, J = 11 Hz, 6.0 Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)

[製造例 26]

3-(3-シアノフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチルエステル

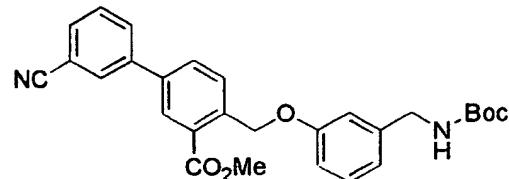


製造例 4 と同様にして、5-ヒドロキシメチル-3-ヨード安息香酸メチルエステルの代わりに 6-ヒドロキシメチル-3-ブロモ安息香酸メチルエステルを用いて反応を行い、表題の化合物 30.5 mg (73%) を得た。

1 H NMR (270 MHz) : δ (CDCl3) 8.1 - 7.4 (m, 7H), 4.78 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H)

[製造例 27]

3-(3-シアノフェニル)-6-((3-(N-Boc-アミノメチル)フェノキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

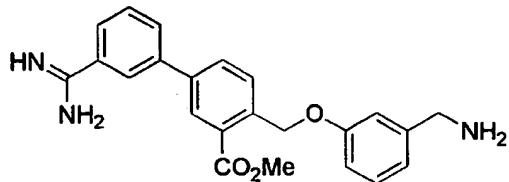


製造例 5 と同様の方法で、製造例 2 6 で得たベンジルアルコールと、フェノールの代わりに 3 - (N - B o c - アミノメチル) フェノールを用いて反応を行い、表題の化合物 1 0 8 m g (4 5 %) を得た。

5 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 1 - 6 . 8 (m, 1 1 H), 5 . 1 2 (s, 2 H), 4 . 3 0 (d, J = 5 . 7 H Z, 2 H), 3 . 9 7 (s, 3 H), 1 . 4 7 (s, 9 H)

[実施例 20]

3 - (3 - アミジノフェニル) - 6 - ((3 - アミノメチル) フェノキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル



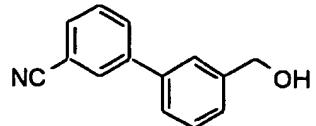
製造例 27 で得られた化合物用いて、実施例 1 と同様に反応を行い、表題の化合物 1.6 mg (10%) を得た。無色固体。

15 1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (D M S O - d 6) 8 . 2 - 7 . 0 (m , 1 1 H) , 5 . 1 9 (s , 2 H) , 4 . 0 (m , 2 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H)

[製造例 28]

3 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) ベンズニトリル

20



製造例 4 と同様にして、5-ヒドロキシメチル-3-ヨード安息香酸メチルエステルの代わりに 3-ヨードベンジルアルコールを用いて反応を行い、表題の化合物 5. 5 g (75%) を得た。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D C 1 3) 8 . 0 - 7 . 3 (m , 8 H) , 4 . 7 9 (d , J = 5 . 6 H Z , 2 H) , 1 . 7 8 (t , J = 5 . 6 H Z , 1 H)

[製造例 2 9]

5 1 - ヒドロキシビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - オン

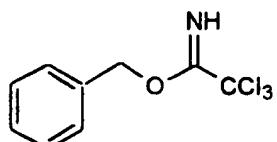


1000 ml フラスコにシクロヘキセノン 50.58 g およびアセト酢酸メチル 72.95 g を計りとり、メタノール 300 ml を加えて均一溶液とした。つづいて 28 % ナトリウムメトキシド 101.53 g をゆっくり加え、ジムロート冷却管を付し、72 時間還流を行った。つぎに反応液は冷却した後、水酸化カリウム 72.12 g の 100 ml 水溶液を加え、さらに 13 時間還流を行った。反応終了後、反応液は減圧下溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出を行った。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を再びジエチルエーテルに溶解し、逆抽出を行って水層を一つにまとめ、濃縮した。残渣をジエチルエーテルにより再結晶を行い、表題の化合物を白色結晶として得た (41.19 g, 50 %)。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : d (C D C 1 3) 2 . 8 - 2 . 2 (m , 6 H) , 2 . 2 - 1 . 2 (m , 8 H)

[製造例 3 0]

2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - (フェニルメトキシ) エタンイミン



25 二方コックを付した 100 ml フラスコに 60 % 水素化ナトリウム 0.868 g を計りとり、窒素置換を行った後にヘキサンで二回洗浄

した。つづいて減圧下乾燥を行い、再び窒素置換を行った後、ジエチルエーテル 20 ml を加えて懸濁液とした。次にフラスコを氷水浴に浸し、5 分間ほど攪拌した後、カニューレでベンジルアルコール 7.19 g のエーテル 20 ml 溶液を加えた。反応液はそのままの温度で 5 20 分間攪拌した後、トリクロロアセトニトリル 10 ml を滴下し、室温までゆっくり昇温しながら 2 時間攪拌した。反応終了後、メタノール／ヘキサン溶液を加えてさらに 3 時間攪拌した後、不溶物を濾過した。濾液は減圧下濃縮を行い、再びヘキサンを加えて不溶物を濾過した。減圧下溶媒を留去すると表題の化合物が黄色のオイルとして得られた (14.84 g, 88%)。

¹H NMR (270 MHz) : d (CDC13) ; 8.5-8.3 (m, 1 H), 7.5-7.3 (m, 5 H), 5.35 (s, 2 H)

[製造例 31]

1-(フェニルメトキシ)ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オン

15



製造例 29 で得られた化合物のジエチルエーテル 4 ml 溶液に、製造例 30 で合成した 2, 2, 2-トリクロロ-1-(フェニルメトキシ)エタンイミン 260 mg のジエチルエーテル溶液を加えて均一溶液とした後にフラスコを氷水浴に浸した。次にトリフルオロメタンスルホン酸 $10 \mu l$ を加え、ゆっくり室温に昇温しながら 17 時間攪拌を行った。反応終了後、反応液は酢酸エチルで希釈して抽出を行った。有機層は一つにまとめ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトにより精製し、25 表題の化合物を得た (120 mg, 70%)。

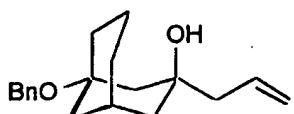
¹H NMR (270 MHz) : d (CDC13) 7.5-7.2 (m, 5 H), 4.51 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$), 2.8-2.3 (m, 5

H), 2.1-1.9 (m, 3 H), 1.8-1.2 (m, 5 H)

[製造例 3 2]

1-(フェニルメトキシ)-3-プロプ-2-エニルビシクロ[3.3.1]ノナン-1-オール

5

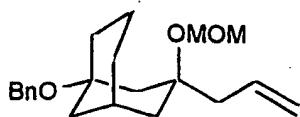


二方コックを付した 200 ml フラスコに無水塩化セリウム 6.11 g を入れ、ヒートガンで加熱しながら乾燥し、窒素置換を行った。つづいて THF 60 ml を加えて懸濁液とし、室温下 2 時間攪拌した。次に 10 窒素気流下、1-(フェニルメトキシ)ビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オノン 2 g の THF 20 ml 溶液を加えた。1 時間室温下で攪拌を行った後、フラスコは氷水浴に浸して冷却し、ゆっくりと 1 M アリルマグネシウムプロミド 1.6 ml を滴下した。反応液はそのままの温度で 1 時間攪拌したのち、氷で冷やした塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジ 15 エチルエーテルで抽出を行った。有機層は一つにまとめ、重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトにより精製すると、表題の化合物が油状物として得られた (1.66 g, 71%)。

1H NMR (270 MHz) : d (CDC13) 7.5-7.2 (m, 5 H), 6.0-5.8 (m, 1 H), 5.3-5.1 (m, 2 H), 4.50 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 2.9-2.7 (m, 1 H), 2.27 (br, 1 H), 2.25 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.0-1.5 (m, 12 H);

[製造例 3 3]

25 3-(メトキシメトキシ)-1-(フェニルメトキシ)-3-プロプ-2-エニルビシクロ[3.3.1]ノナン

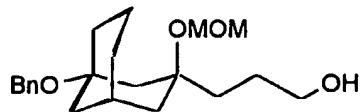


25 ml フラスコに製造例 3 2 で得られた化合物 2 8. 2 mg を計りとり、ジイソプロピルエチルアミン 1 ml を加えて均一溶液とした。次にこの溶液にクロロメチルメチルエーテル 50 μ l を加え、室温下 5 8 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、抽出を行った。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製すると、表題の化合物がオイルとして得られた (3 1. 3 mg, 94 %)。

10 1 H NMR (270 MHz) : d (CDCl₃) 7.5 - 7.2 (m, 5 H), 6.0 - 5.7 (m, 1 H), 5.0 - 5.2 (m, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.4 - 2.5 (m, 14 H)

[製造例 3 4]

15 (3 - (3 - (メトキシメトキシ) - 1 - (フェニルメトキシ) ビシクロ [3.3.1]ノン - 3 - イル) プロパン - 1 - オール



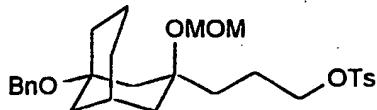
50 ml フラスコに、3 - (メトキシメトキシ) - 1 - (フェニルメトキシ) - 3 - プロブ - 2 - エニルビシクロ [3.3.1]ノナン 4 1 1 mg を計りとり、減圧下乾燥し、窒素置換を行った。次に、窒素気流下 THF を加えて均一溶液とした後、冰水浴に浸して冷却しながら 1 M ボラン・THF 溶液 0.62 ml をゆっくり滴下した。反応液はそのままの温度で 1.5 時間攪拌し、TLC で原料が消失したのを確認して 25 からメタノール 0.5 ml、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、30 % 過酸化水素水 4 ml の順に加え、さらに 40 分攪拌した。次に、

反応液をジエチルエーテルで希釈し、チオ硫酸ナトリウム、重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した後、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製すると、表題の化合物が油状物として得られた (348 mg, 80%)。

5 1 H NMR (270 MHz) : d (CDC13) 7.5 - 7.2 (m, 5 H), 4.70 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.7 - 3.6 (b r, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.5 - 1.3 (m, 17 H)

[製造例 3 5]

10 3 - (3 - (メトキシメトキシ) - 1 - (フェニルメトキシ) ピシクロ [3.3.1]ノン - 3 - イル) プロピル p - トルエンスルホネート



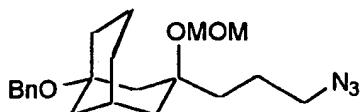
25 ml フラスコに製造法 3 4 で得られた化合物 47 mg を計りとり、ジクロロメタンを加えて均一溶液としたのち、ピリジン 25 μ l、p - トルエンスルホン酸クロリド 31.4 mg の順に加え、室温下 3 時間攪拌した。次にトリエチルアミン 20 μ l を加え、さらに 22 時間攪拌したのち、反応溶液にジエチルエーテルを加えて希釈し、抽出した。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄したのち、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製すると、表題の化合物が得られた (39.0 mg, 58%)。

1 H NMR (270 MHz) : d (CDC13) 7.9 - 7.2 (m, 9 H), 4.61 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.4 - 2.4 (m, 17 H)

[製造例 3 6]

(3 - (3 - アジドプロピル) - 3 - (メトキシメトキシ) - 1 - (フ

エニルメトキシ) ピシクロ [3. 3. 1] ノナン

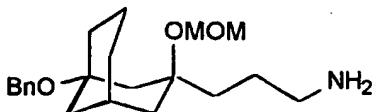


25 m l フラスコに製造例 35 の方法で得られた化合物 182. 0 5 mg とアジ化ナトリウム 53. 7 mg とを計りとり、ジメチルホルムアミド 4 m l を加えて室温下 21 時間攪拌を行った。TLC で原料が消失したことを確認したのち反応液はジエチルエーテルで希釈し、抽出を行った。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄したのち、乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製する 10 と、表題の化合物 (122. 6 mg, 91 %) が得られた。

¹H NMR (270 MHz) : d (CDCl₃) 7. 5 - 7. 1 (m, 5 H), 4. 69 (s, 2 H), 4. 50 (s, 2 H), 3. 41 (s, 3 H), 3. 26 (t, J = 6. 3 Hz, 2 H), 2. 5 - 1. 5 (m, 1. 7 H)

15 [製造例 37]

(3 - (3 - (メトキシメトキシ) - 1 - (フェニルメトキシ) ピシクロ [3. 3. 1] ノン - 3 - イル) プロピルアミン



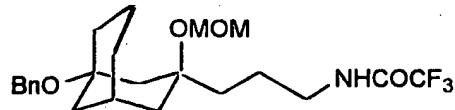
20 50 m l の枝付反応器に製造例 36 の方法で得た化合物 0. 99 g および Pd · CaCO₃ 97 mg を計りとり、乾燥して窒素置換を行ったのち、エタノール 10 m l を加えて懸濁液とした。次に水素置換を行い、室温下 2 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認したのち、反応液は濾過を行い、濾液は減圧下溶媒を留去した。残渣はジエチルエーテルで希釈したのち希塩酸で抽出を行った。水層は一つにまとめ、炭酸水素ナトリウムを加えて弱塩基性にしたのち、再びジエチルエーテルで抽 25

出した。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥したのち、減圧下溶媒を留去すると、表題の化合物 (0.820 g, 89%) が得られた。

1 H NMR (270 MHz) : d (CDCl₃) 7.4 - 7.1 (m, 5 H), 4.69 (s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.3 - 2.8 (m, 19 H)

[製造例 3 8]

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(メトキシメトキシ)-1-(フェニルメトキシ)ビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル)エタンアミド

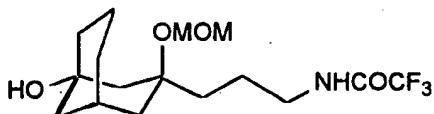


製造例 3 7 で得られた化合物 0.82 g のジクロロメタン 2.0 ml 溶液に、ピリジン 1.0 ml、トリフルオロ酢酸無水物 1.0 ml の順に 15 加え、室温下 1 時間攪拌を行った。反応終了を TLC で確認したのち、反応液は減圧下溶媒を留去した。残渣はジエチルエーテルで希釈したのち、抽出した。有機層は一つにまとめ、飽和食塩水で洗浄したのち乾燥し、減圧下溶媒を留去すると、表題の化合物 (0.998 g, 95%) が得られた。

20 1 H NMR (270 MHz) : d (CDCl₃) 7.5 - 7.1 (m, 6 H), 4.71 (d, J = 1.3 Hz 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.31 (ABq J = 6.3, 5.3 Hz, 2 H), 2.5 - 1.4 (m, 17 H)

[製造例 3 9]

25 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(1-ヒドロキシ-3-(メトキシメトキシ)ビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル)プロピル)エタンアミド



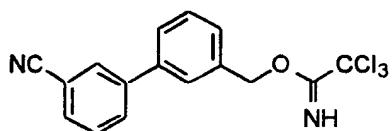
50 ml 枝付きフラスコに製造例 38 で得た化合物 998 mg 及び、
 10 % パラジウム - 炭素 435 mg を計り取り、空素置換を行った後に
 5 エタノール 10 ml を加えて懸濁液とした。つぎに水素置換を行い、室
 温下 6 日間攪拌を行った。反応終了後、反応液は濾過を行って濾液を濃
 縮すると表題の化合物 (684 mg, 86 %) が油状物として得られた。

1H NMR (270 MHz) : δ (CDCl₃) 7.4 - 7.3 (br, 1H,), 4.71 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (Abq, J = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 1.4 - 2.5 (m, 17H);

[製造例 40]

3 - (3 - ((2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノエトキシ) メチル) フェニル) ベンゾニトリル

15



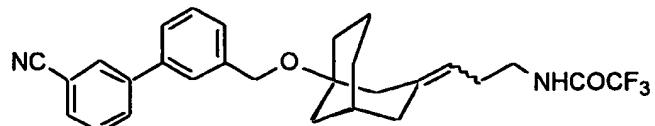
製造例 28 と同様の方法で、ベンジルアルコールの代わりに 3 - (3 - シアノフェニル) ベンジルアルコールを用いて反応を行い、表題の化
 合物 (285 mg, 88 %) が得られた。

20 ¹H NMR (270 MHz) : δ (CDCl₃)

8.6 - 8.3 (br, 1H), 8.0 - 7.4 (m, 8H), 5.42 (s, 2H)

[製造例 41]

N - (3 - (1 - ((3 - (3 - シアノフェニル) フェニル) メトキシ) メチル) ビシクロ [3.3.1]ノン - 3 - イリデン) プロビル) -
 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミド

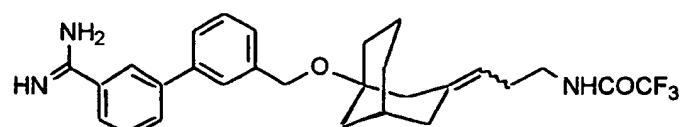


25 ml フラスコに製造例 39 で得られたアルコール 245 mg を入れ、窒素で置換した。ジエチルエーテル 2 ml を加え、0 ℃ に 5 冷却し、攪拌しながら製造例 40 で得られたトリクロロイミデート 377 mg のジエチルエーテル 4 ml 溶液を加えた。その後、氷冷下、攪拌しながらトリフルオロメタンスルホン酸 10 μ l を加え、0 ℃ で 18 時間攪拌し、更にトリフルオロメタンスルホン酸 10 μ l を加え、0 ℃ で 4 時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物 (E, Z の混合物) 242 mg を得た。

1 H NMR (270 MHz) : δ (CDCl₃) 7.9 - 7.8 (m, 2 H), 7.6 - 7.4 (m, 6 H), 6.6 (bs, 1 H), 5.4 (s, 2 H), 4.6 (m, 4 H), 3.4 (m, 4 H), 2.7 - 1.4 (m, 7 H)

〔実施例 21〕

3-(3-(3-(2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピリデン)ビシクロ[3.3.1]ノニルオキシ)メチル)フェニル)ベンズアミジン



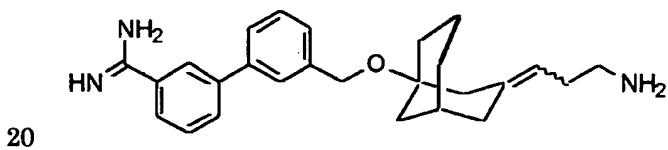
50 mL のフラスコに塩化アンモニウム 42 mg を入れ、系内を 25 窒素で置換した。この中に無水トルエン 5 mL を加え 0 ℃ に冷却し

た。攪拌しながらトリメチルアルミニウム（1.0Mヘキサン溶液）0.77mLを加え、室温で2時間攪拌した。一旦反応混合溶液を0℃に冷却した後、製造例42で得た化合物124mgを10mLのトルエンに溶解させた溶液を加えた。その後、80℃で16時間攪拌した。原料の消失を確認した後、シリカゲル2.0g（クロロホルム10mL）の懸濁液を加え反応を停止させた。不溶物を濾過し、更にジエチルエーテルで洗浄した。不溶物をエタノールに懸濁させ、更に濾過した。濾液を減圧下で濃縮乾固し、この中に酢酸エチルを加え懸濁させた。不溶物を濾過し、溶媒を減圧下で留去し、粗生成物39mgを得た。得られた粗生成物はHPLCで分取精製し、表題の化合物を収量29mgで得た。収率22%。

1H NMR (270MHz) : δ (CD₃OD) 7.9 - 7.8 (m, 2H), 7.6 - 7.4 (m, 6H), 6.6 (bs, 1H), 5.5 (s, 2H), 4.6 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 2.7 - 1.5 (m, 7H)

[実施例22]

3-(3-((3-(3-アミノプロピリデン)ビシクロ[3.3.1]ノニルオキシ)メチル)フェニル)ベンズアミジン

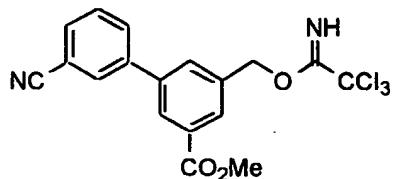


50mLのフラスコに実施例22で得た化合物9.9mgを入れ、メタノール1.5mL、水1.5mLを加えた。室温で攪拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液198mLを加え、室温で16時間攪拌した。反応の進行をHPLCで確認した後、1規定硫酸水溶液を200mL加え反応を停止させた。反応溶媒を減圧下で留去し、粗生成物12mgを得た。得られた粗生成物はHPLCで分取精製し表題の化合物を収量4.6mgで得た。収率58%。

1 H N M R (2 7 0 M H Z) : δ (C D₃ O D) 7 . 9 - 7 . 8 (m , 2 H) , 7 . 6 - 7 . 4 (m , 6 H) , 6 . 6 (b s , 1 H) , 5 . 6 (s , 2 H) , 4 . 7 (m , 4 H) , 3 . 4 (m , 4 H) , 2 . 7 - 1 . 5 (m , 7 H)

5 [製造例 4 2]

5 - (3 - シアノフェニル) - 3 - ((2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - イミノエトキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

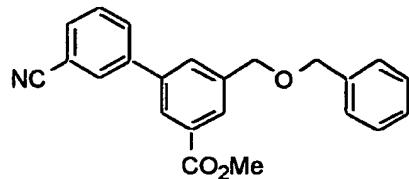


10 製造例 4 で得られた化合物を用いて、製造例 2 8 と同様の反応を行い、表題の化合物 1 . 5 g (8 5 %) を得た。

M S (M + 1) = 4 1 1

[製造例 4 3]

5 - (3 - シアノフェニル) - 3 - ((フェニルメトキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

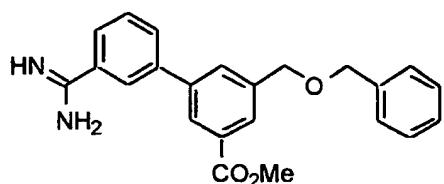


製造例 4 2 で得た化合物と、ベンジルアルコールを製造例 2 9 と同様に反応を行い、表題の化合物 5 6 m g (1 2 %) で得た。

20 M S (M + 1) = 3 5 8

[実施例 2 3]

5 - (3 - アミジノフェニル) - 3 - ((フェニルメトキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

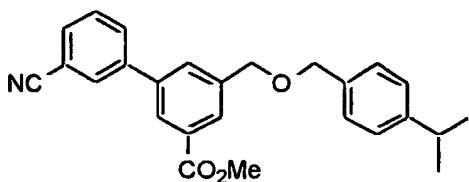


製造例 4 3 で得た化合物を用い、実施例 1 1 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 1 2 m g (65%) を得た。

M S (M + 1) = 375

5 [製造例 4 4]

5-(3-シアノフェニル)-3-((4-(メチルエチル)フェニル)メトキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

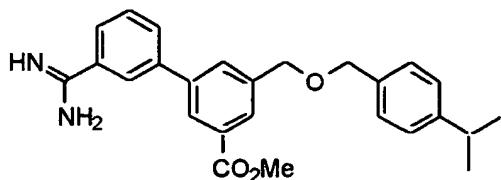


10 製造例 4 2 で得た化合物と、4-(メチルエチル)フェニルメタノールを用いて、製造例 2 9 と同様に反応を行い、表題の化合物 5 0 m g (10%) で得た。

M S (M + 1) = 400

[実施例 2 4]

15 5-(3-アミジノフェニル)-3-((4-(メチルエチル)フェニル)メトキシ)メチル)安息香酸メチルエステル

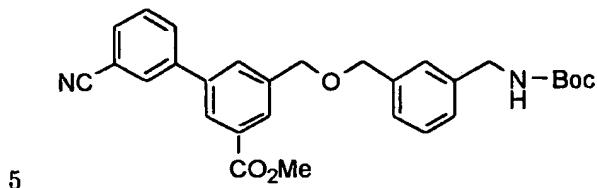


20 製造例 4 4 で得た化合物を用い、実施例 1 1 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 1 4 m g (40%) を得た。

M S (M + 1) = 417

[製造例 4 5]

3 - (((3 - (((t e r t - プトキシ) カルボニルアミノ) メチル) フェニル) メトキシ) メチル) - 5 - (3 - シアノフェニル) 安息香酸メチルエステル



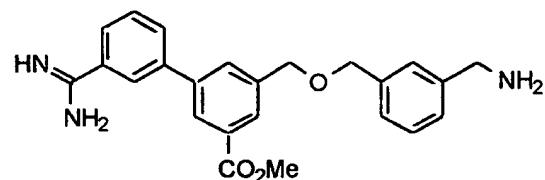
製造例 4 2 で得た化合物と、(t e r t - プトキシ) - N - ((3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) メチル) ホルムアミドを用いて、製造例 2 9 と同様に反応を行い、表題の化合物 3 2 m g (1 1 %) で得た。

10 MS (M + 1) = 487

[実施例 25]

5 - (3 - アミジノフェニル) - 3 - (((3 - (アミノメチル) フェニル) メトキシ) メチル) 安息香酸メチルエステル

15



製造例 4 5 で得た化合物を用い、実施例 1 1 と同様の方法で反応を行い、表題の化合物 2 1 m g (5 5 %) を得た。

MS (M + 1) = 404

[実験例 1]

20 活性化血液凝固第 X 因子 (F X a) 阻害作用の測定

検体を水あるいは適当な濃度の有機溶媒 (D M S O あるいはエタノールあるいはメタノール) を加えた水に溶解して検体とした。水で段階希釈した検体 7 0 μ l に 1 0 0 m M トリス緩衝液 (p H 8.4) 9 0 μ l 、 5 0 m U / m l ヒト F X a 5 0 m M トリス緩衝液

(pH 8.4) 溶液 20 μ l、2 mM 基質（第一化学 S-2765）を添加し、30分間インキュベートした後 50% 酢酸 50 μ l を加えて吸光度 (A405) を測定した。FXa の代わりにトリス緩衝液を加えたものをブランクとし、検体の代わりに水を加えたものをコントロールとした。50% 阻害活性 (IC₅₀) を求め、FXa 阻害作用の指標とした。

その結果、実施例 18、19 の化合物に IC₅₀ = 0.1 ~ 1 μ M、実施例 3、4、5、6、9、10、12、15、23 の化合物に IC₅₀ = 1 ~ 10 μ M、実施例 11、15、20 の化合物に IC₅₀ = 10 ~ 100 μ M の阻害活性を認めた。

[実験例 2]

トロンビン阻害作用の測定

水で段階希釈した検体 70 μ l に 100 mM トリス緩衝液 (pH 8.4) 90 μ l、1 U/ml ヒトトロンビン 50 mM トリス緩衝液 (pH 8.4) 溶液 20 μ l、2 mM 基質（第一化学 S-2238）を添加し、30分間インキュベートした後 50% 酢酸 50 μ l を加えて吸光度 (A405) を測定した。トロンビンの代わりにトリス緩衝液を加えたものをブランクとし、検体の代わりに水を加えたものをコントロールとした。50% 阻害活性 (IC₅₀) を求め、トロンビン阻害作用の指標とした。

その結果、実施例 16、19 の化合物に IC₅₀ = 10 ~ 100 μ M の阻害活性を認めたが、実施例 5、6、9、10、11、12、13、20 の化合物は IC₅₀ > 100 μ M で阻害活性が弱く、本発明によるビフェニルアミジン化合物が Xa 選択的阻害剤であることが明らかとなった。

抗血液凝固作用 (APTT) の測定

D A D E 社製正常ヒト血漿（サイトロール）100 μ l に検体 100 μ l を加え、37°C で 1 分間インキュベートした。これに 3

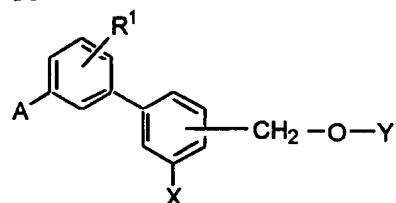
7 °C に保温した A P T T 試薬 (D A D E 社製) 1 0 0 μ l を加え、
3 7 °C で 2 分間インキュベート後 2 5 mM 塩化カルシウム溶液 1 0
0 μ l を加えてアメルング社製凝固測定装置を用いて凝固時間を測
定した。検体の代わりに生理食塩水を加えた場合の凝固時間をコン
5 トロールとし、これを 2 倍に延長する検体濃度 (C T 2) を求め、
これを抗血液凝固作用の指標とした。

その結果、実施例 9、18、19 の化合物に C T 2 = 1 ~ 1 0 μ
M、実施例 5、6、10、11、12、13、20 の化合物に C T
2 = 1 0 ~ 1 0 0 μ M の活性が認められた。

10 産業上の利用可能性

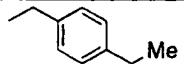
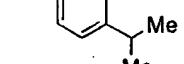
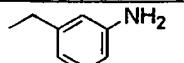
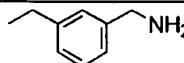
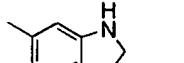
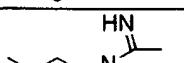
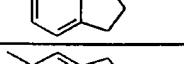
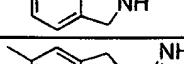
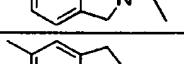
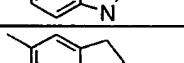
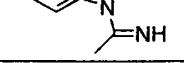
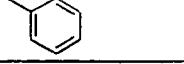
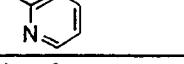
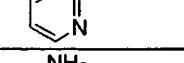
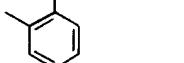
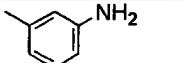
本発明のビフェニルアミジノ誘導体またはその薬学的に許容され
る塩は、F X a 活性を抑制する効果があり、F X a 抑制剂として、
心筋梗塞、脳血栓症、抹消動脈血栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞
栓性疾患に対して臨床応用可能な予防剤および／または治療剤とし
15 て使用することが可能である。

表 1

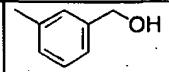
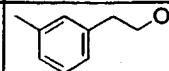
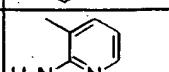
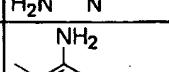
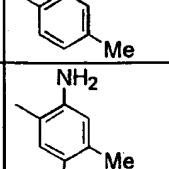
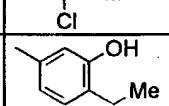
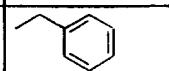
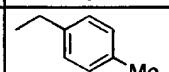
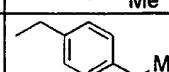
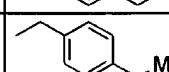
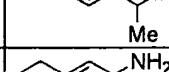
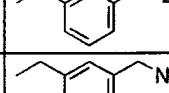
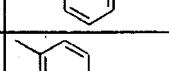
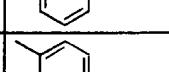
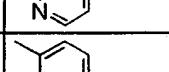
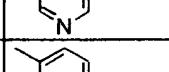
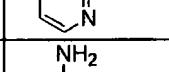
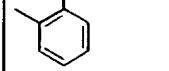
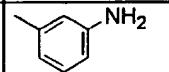


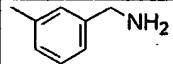
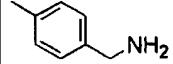
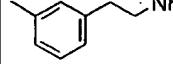
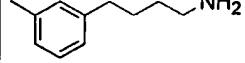
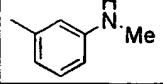
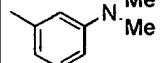
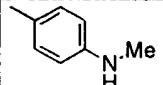
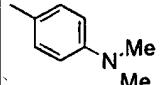
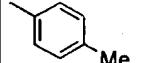
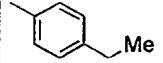
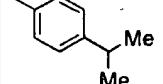
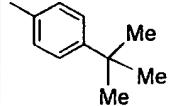
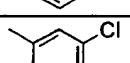
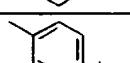
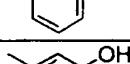
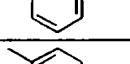
| 化合物番号 | A | R¹ | X | -CH2-O-Y の置換位置 | Y |
|-------|-------------|----|-------|----------------|---|
| 1 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 2 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 3 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 4 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 5 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 6 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 7 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 8 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 9 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 10 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 11 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 12 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 13 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 14 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 15 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |

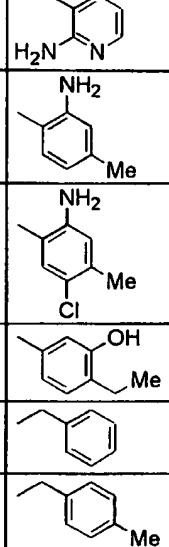
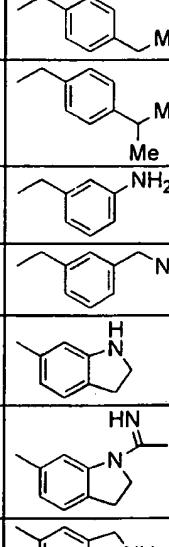
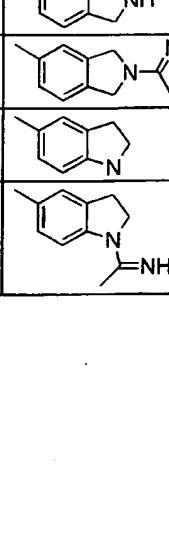
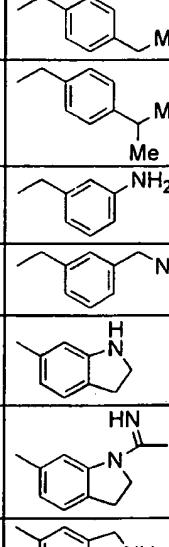
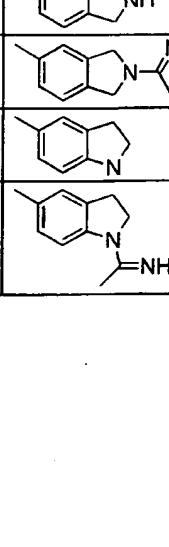
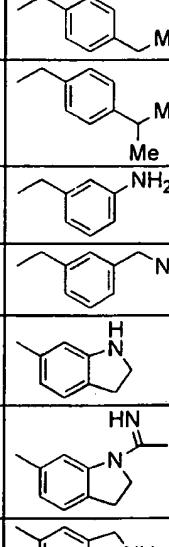
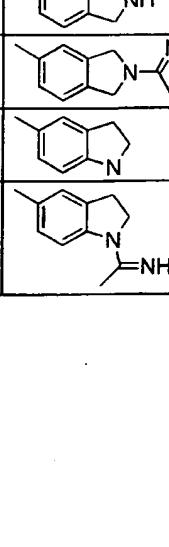
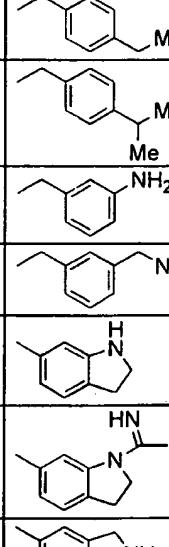
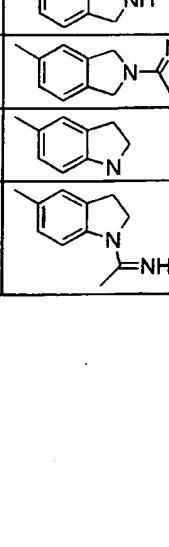
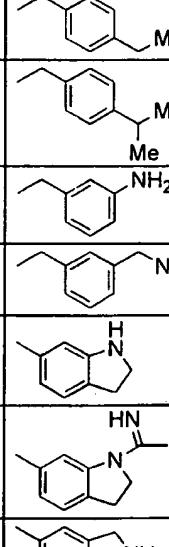
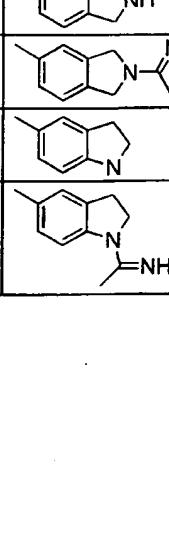
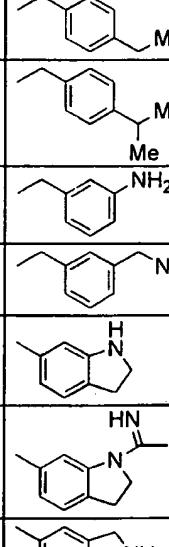
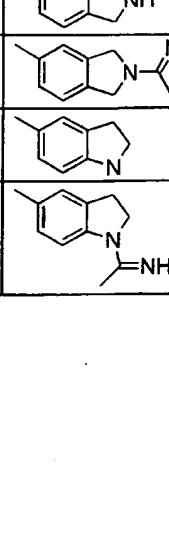
| | | | | | |
|----|-------------|----|-------|-----|--|
| 16 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 17 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 18 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 19 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 20 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 21 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 22 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 23 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 24 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 25 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 26 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 27 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 28 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 29 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 30 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 31 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 32 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |
| 33 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 | |

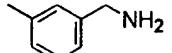
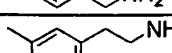
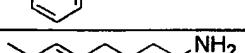
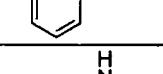
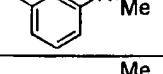
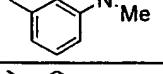
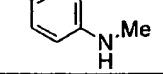
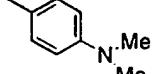
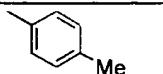
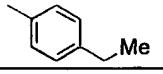
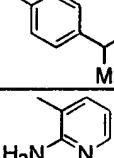
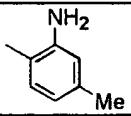
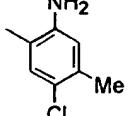
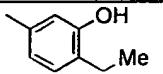
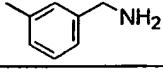
| | | | | | |
|----|-------------|----|-------|--------|--|
| 34 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 35 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 36 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 37 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 38 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 39 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 40 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 41 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 42 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 43 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 44 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 45 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | メタ位 |  |
| 46 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 47 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 48 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 49 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 50 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 51 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 52 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |

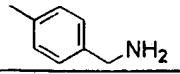
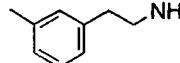
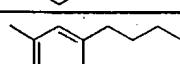
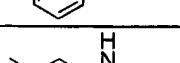
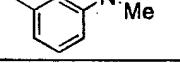
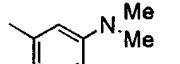
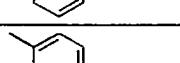
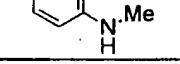
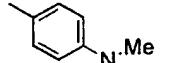
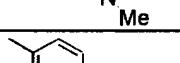
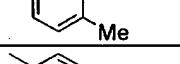
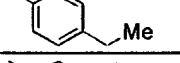
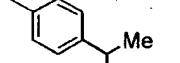
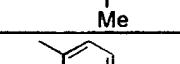
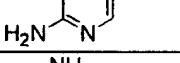
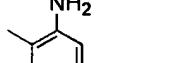
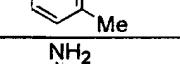
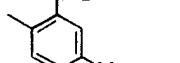
| | | | | | |
|----|-------------|----|-------|--------|--|
| 53 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 54 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 55 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 56 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 57 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 58 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 59 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 60 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 61 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 62 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 63 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 64 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 65 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 66 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 67 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 68 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 69 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |
| 70 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 | |

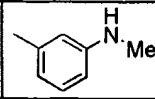
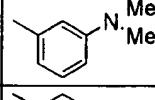
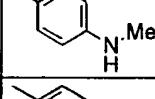
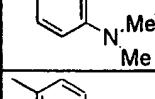
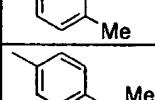
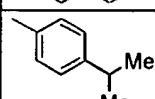
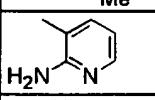
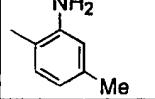
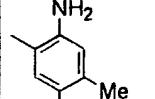
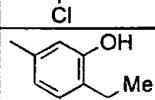
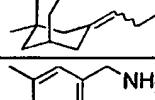
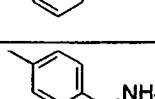
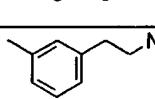
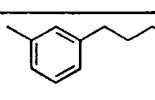
| | | | | | |
|----|-------------|----|--------|--------|--|
| 71 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 72 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 73 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 74 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 75 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 76 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 77 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 78 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 79 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 80 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 81 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 82 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2H | Xのオルト位 |  |
| 83 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 84 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 85 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 86 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 87 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 88 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 89 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |

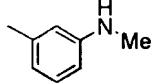
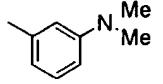
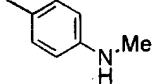
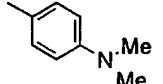
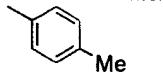
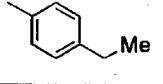
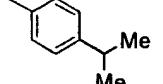
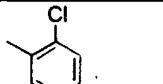
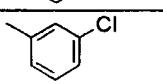
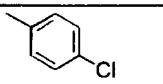
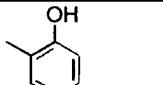
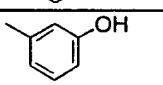
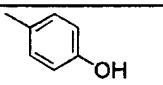
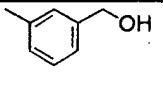
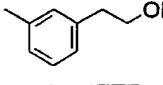
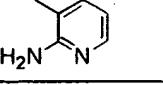
| | | | | | |
|-----|-------------|----|--------|-----|--|
| 90 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 91 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 92 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 93 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 94 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 95 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 96 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 97 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 98 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 99 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 100 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 101 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 102 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 103 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 104 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 105 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 106 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 107 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |

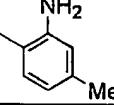
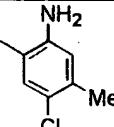
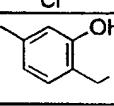
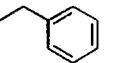
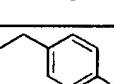
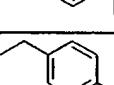
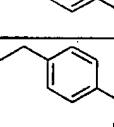
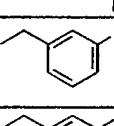
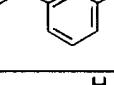
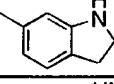
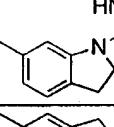
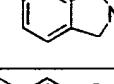
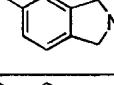
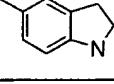
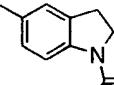
| | | | | | |
|-----|-------------|----|--------|-----|--|
| 108 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 109 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 110 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 111 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 | |
| 112 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 113 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 114 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 | |
| 115 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 116 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 117 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 | |
| 118 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 119 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 120 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 | |
| 121 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 122 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 123 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 | |
| 124 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 125 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |

| | | | | | |
|-----|-------------|----|--------|-----|---|
| 126 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 127 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Me | メタ位 |  |
| 128 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 129 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 130 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 131 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 132 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 133 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 134 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 135 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 136 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 137 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 138 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 139 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 140 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 141 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 142 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Et | メタ位 |  |
| 143 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |

| | | | | | |
|-----|-------------|----|-----------|-----|---|
| 144 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 145 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 146 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 147 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 148 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 149 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 150 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 151 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 152 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 153 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 154 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 155 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 156 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 157 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2Ph | メタ位 |  |
| 158 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 159 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 160 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 161 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |

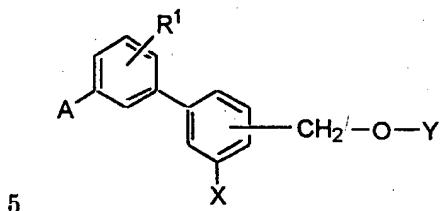
| | | | | | |
|-----|-------------|------------|-----------|-----|--|
| 162 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 163 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 164 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 165 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 166 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 167 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 168 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 169 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 170 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 171 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 172 | H2N-C(=NH)- | -H | -CO2CH2Ph | メタ位 |  |
| 173 | H2N-C(=NH)- | -H | -H | メタ位 |  |
| 174 | H2N-C(=NH)- | -H | -H | メタ位 |  |
| 175 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 176 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 177 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 178 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |

| | | | | | |
|-----|--------------------|------------|-------|-----|---|
| 179 | H2N-C(=NH)- -OH | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 180 | H2N-C(=NH)- -OH | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 181 | H2N-C(=NH)- -OH | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 182 | H2N-C(=NH)- -OH | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 183 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 184 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 185 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 186 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 187 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 188 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 189 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 190 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 191 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 192 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 193 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 194 | H2N-C(=NH)- -Me | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |

| | | | | | |
|-----|-------------|------------|-------|-----|---|
| 195 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 196 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 197 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 198 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 199 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 200 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 201 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -Me | -CO2H | メタ位 |  |
| 202 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 203 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 204 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 205 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 206 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 207 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 208 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |
| 209 | H2N-C(=NH)- | メタ位 -OH | -CO2H | メタ位 |  |

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(1)

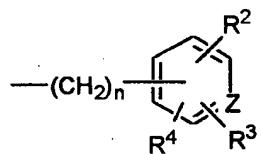
[式 (1) 中、 A はアミジノ基を表わし、

R¹ は、水素原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、C 1 - 8 アルキル基、または、C 1 - 8 アルコキシ基を表わし、

10 X は、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C 1 - 8 アルコキシカルボニル基、または、水素原子（ただし、X が水素原子の場合は、Y が下記式 (1 - 4) で表わされる場合に限られる。）を表わし、

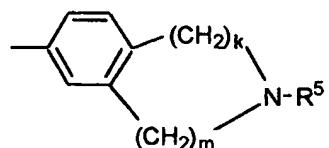
Y は、下記式 (1 - 1) ;

15



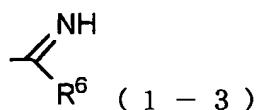
(1 - 1)

[式 (1 - 1) 中、 n は 0 または 1 を表し、 Z は C - H 、または、
窒素原子を表わし、 R² は、水素原子、アミノ基、アミノ C 1 - 4
20 アルキル基、C 1 - 4 アルキルアミノ基、または、ジ - C 1 - 4 アルキルアミノ基を表わし、 R³ は、水素原子、又は、C 1 - 4 アルキル基を表わし、 R⁴ は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、または、ヒドロキシ C 1 - 4 アルキル基を表わす。] 、あるいは、下記式 (1 - 2) ;



(1-2)

[式(1-2)中、k、mは、0-2の整数(ただし、k+m≥5)を表わし、R⁵は水素原子、アミジノ基、又は下記式(1-3)；



[式(1-3)中、R⁶は、C1-4アルキル基、アラルキル基、または、フェニル基を表わす。]、
あるいは、下記式(1-4)；

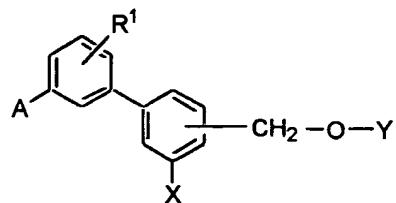


(1-4)

[式(1-4)中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、R⁷は、水素原子、または、トリフルオロアセチル基を表わす。]

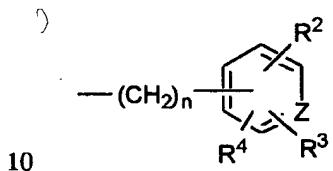
で表されるピフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

20 2. 一般式(2)



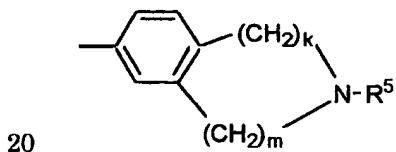
(2)

[式(2)中、Aはアミジノ基を表わし、R¹は、水素原子、水酸基、または、C1-4アルキル基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C1-8アルコキシカルボニル基、または、水素原子(ただし、Xが水素原子の場合は、Yが下記式(2-4)で表わされる場合に限られる)を表わし、Yは、下記式(2-1)；



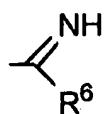
(2-1)

[式(2-1)中、nは0または1を表し、Zは、C-H、または、窒素原子を表わし、R²は、水素原子、アミノ基、アミノC1-4アルキル基、メチルアミノ基、または、ジメチルアミノ基を表わし、15 R³は、水素原子、または、C1-4アルキル基を表わし、R⁴は、水素原子、塩素原子、水酸基、ヒドロキシメチル基、または、ヒドロキシエチル基を表わす。]、
あるいは、下記式(2-2)；



(2-2)

[式(2-2)中、k、mは、0-2の整数(ただし、k+m=2)を表わし、R⁵は水素原子、または、下記式(2-3)；



(2-3)

[式(2-3)中、R⁶は、C1-4アルキル基を表わす。]]、あるいは、下記式(2-4)；

5

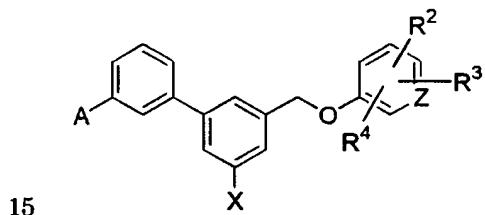


(2-4)

[式(2-4)中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、R⁷は、水素原子、または、トリフルオロアセチル基を表わす。]]

で表される請求の範囲第1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

3. 一般式(3)



(3)

[式(3)中、

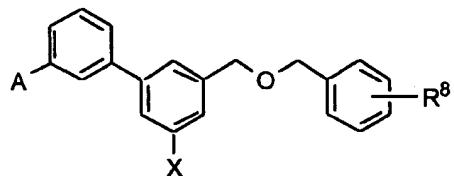
Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、Zは、C-H、または、窒素原子を表わし、R²は、水素原子、アミノ基、アミノメチル基、アミノエチル基、メチルアミノ基、または、ジメチルアミノ基を表わし、R³は、水素原子、または、C1-4アルキル基を表わし、R⁴は、水素原子、塩素原子、水酸基、ヒドロキシメチル基、または、ヒド

ロキシエチル基を表わす。]

で表される請求の範囲第1項または第2項いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

4. 一般式(4)

5

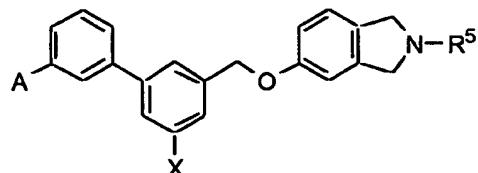


(4)

[式(4)中、Aはアミジノ基を表わし、
Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、R⁸は、水素原子、アミノ基、アミノメチル基、アミノエチル基、C1-4アルキル基を表わす。]

で表される請求の範囲第1項または第2項いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

15 5. 一般式(5)

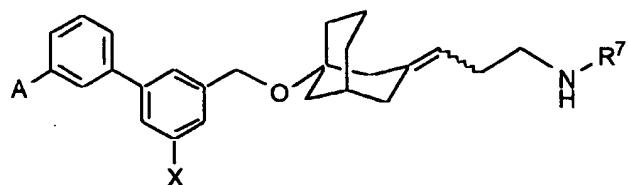


(5)

[式(5)中、Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、または、C1-8アルコキシカルボニル基を表わし、R⁵は、水素原子、またはアセトイミドイル基を表わす。]

で表される請求の範囲第1項または第2項いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

6. 一般式 (6)



(6)

5 [式 (6) 中、波線は、二重結合に対して、E体、Z体、または、それらの任意の割合の混合物を示し、Aはアミジノ基を表わし、Xは、カルボキシル基、アラルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C1-8アルコキシカルボニル基、または、水素原子を表わし、R⁷は、水素原子、または、トリフルオロアセチル
10 基を表わす。]

で表される請求の範囲第1項または第2項いずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

7. 生体内で、請求の範囲第1項及至第6項のいずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を生成するそのプロドラッグ体。

8. 少なくとも請求の範囲第1項及至第7項のいずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血液凝固抑制剤。

9. 少なくとも請求の範囲第1項及至第7項のいずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞栓の予防剤。

10. 少なくとも請求の範囲第1項及至第7項のいずれか1項記載のビフェニルアミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とからなる血栓または塞栓の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05210

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C257/18, C07D209/08, C07D209/14, C07D209/44, C07D213/55,
C07D213/73, A61K31/40, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C257/18, C07D209/08, C07D209/14, C07D209/44, C07D213/55,
C07D213/73, A61K31/40, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | JP, 4-334351, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 20 November, 1992 (20. 11. 92) & EP, 496378, A1 & US, 5597825 & US, 5736559, A | 1-10 |
| A | JP, 6-50977, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 25 February, 1994 (25. 02. 94) & EP, 56967, A1 & US, 5677466, A | 1-10 |
| PA | JP, 10-1467, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 6 January, 1998 (06. 01. 98) (Family: none) | 1-10 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| “A” | Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | “T” | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| “E” | earlier document but published on or after the international filing date | “X” | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| “L” | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | “Y” | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| “O” | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | “&” | document member of the same patent family |
| “P” | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

Date of the actual completion of the international search
4 February, 1999 (04. 02. 99)

Date of mailing of the international search report
16 February, 1999 (16. 02. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C257/18, C07D209/08, C07D209/14, C07D209/44, C07D213/55, C07D213/73,
A61K31/40, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C257/18, C07D209/08, C07D209/14, C07D209/44, C07D213/55, C07D213/73,
A61K31/40, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A | JP, 4-334351, A(ドクトル カルル トーマエ ケゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 20.11月.1992(20.11.92) &EP, 496378, A1 &US, 5597825 &US, 5736559, A | 1~10 |
| A | JP, 6-50977, A(ドクトル カルル トーマエ ケゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 25.2月.1994(25.02.94) &EP, 56967, A1 &US, 5677466, A | 1~10 |
| PA | JP, 10-1467, A(萬有製薬株式会社) 6.1月.1998(06.01.98) (ファミリーなし) | 1~10 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.02.99

国際調査報告の発送日

16.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

印 4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443